



# **Trogia venenata, nouvelle espèce de la flore mycologique, est-il responsable des morts subites du Yunnan ?**

Céline Manenti

## **► To cite this version:**

Céline Manenti. *Trogia venenata*, nouvelle espèce de la flore mycologique, est-il responsable des morts subites du Yunnan ?. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00865831

**HAL Id: dumas-00865831**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00865831>**

Submitted on 27 Sep 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2013

N°

**TROGIA VENENATA,  
NOUVELLE ESPECE DE LA FLORE MYCOLOGIQUE,  
EST-IL RESPONSABLE DES MORTS SUBITES DU YUNNAN ?**

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**DIPLÔME D'ETAT**

**Céline MANENTI**

Née le 3 avril 1988 à Albertville (73)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 19 septembre 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury :

**M. Vincent DANEL**, Professeur d'Université - Praticien Hospitalier

Membres

**M. Philippe SAVIUC**, Praticien Hospitalier (directeur de thèse)

**M. Bello MOUHAMADOU**, Maître de Conférences

**Mme Annie OLLINET-DUNAND**, Docteur en Pharmacie

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2012-2013

## ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

### PROFESSEUR EMERITE (n=1)

GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
---------	-------	--

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)

CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

## MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoît	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

## PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E



## PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)
DON	Martin	Laboratoire TIMC-IMAG

## PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
----------	---------------	---------

## ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

SUEUR	Charlotte	Virologie (U.V.H.C.I)
VAN NOOLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

## ATER (n= 6)

DAYDE David	ATER	Parasitologie Mycologie (J.R)
FAVIER Mathieu	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
HADDAD-AMAMOU Anis	ATER	Laboratoire de Pharmacie Galénique
HENRI Marion	ATER	Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)
REGENT-KLOEKNER Myriam	ATER	Biochimie (LECA-UJF)

## MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
LECERF-SHMDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Pharmacochimie (DPM)
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire HP2 (JR)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

## **REMERCIEMENTS**

A monsieur Philippe Saviuc, directeur de thèse, pour la confiance qu'il m'a accordée en me proposant ce sujet et en m'encadrant dans ce travail. Je vous suis reconnaissante pour le temps que vous m'avez consacré et pour les multiples conseils que vous m'avez donnés.

A monsieur Vincent Danel pour avoir accepté la présidence du jury.

A monsieur Bello Mouhamadou pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

A madame Annie Ollinet-Dunand pour m'avoir ouvert les portes de sa pharmacie dès le début de mes études et d'avoir continué à me faire confiance tout au long de ces années. Merci enfin d'avoir accepté de participer au jury de soutenance.

A l'ensemble de l'équipe de la pharmacie Ollinet-Dunand pour leur gentillesse, patience, et dévouement.

A madame Stéphanie Darbon, pour m'avoir fait découvrir le travail de pharmacien d'officine et de m'avoir transmis la passion de son métier.

A tous mes amis et notamment mes copines de fac : Sarah, Anne-Laure, Lydie, Floriane et Lucie avec qui j'ai partagé ces années d'études. Je vous souhaite le meilleur dans votre métier de pharmacien.

A mes parents et à mon frère pour leur amour, leur soutien sans faille et à tout ce qu'ils ont pu m'apporter pour franchir les obstacles les plus difficiles.

A ma famille et à tous ceux que j'ai eu la chance d'avoir à mes côtés, qui m'ont soutenue tout au long de ces années.

Une pensée enfin pour vous qui n'avez pas vu l'aboutissement de mon travail mais je sais que vous auriez été très fier.

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	5
TABLE DES MATIERES .....	6
LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX .....	10
ABREVIATIONS .....	12
GLOSSAIRE .....	13
I. INTRODUCTION .....	14
II. FAIT DIVERS DANS LE YUNNAN .....	15
II.1. Nombreuses morts inexplicées .....	15
II.2. Définitions.....	16
II.2.1. Mort subite .....	16
II.2.2. "Yunnan sudden unexplained death" .....	17
II.2.3. "Yunnan Sudden Death Syndrome" .....	17
II.2.4. "Yunnan SUD cluster" .....	17
II.3. Présentation du Yunnan .....	17
II.3.1 Situation géographique.....	17
II.3.2. Relief .....	19
II.3.3. Climat .....	20
II.3.4. Ressources naturelles .....	21
II.3.5. Population.....	21
II.3.6. Economie.....	22
II.4. Travaux de recherche des équipes locales .....	23
III. MISE EN PLACE DE L'EQUIPE NATIONALE DE RECHERCHE .....	26
III.1. Le "China Field Epidemiology Training Program" (CFETP) .....	26



III.2. Difficultés de l'investigation sur le terrain .....	27
III.3. Caractéristiques des "Yunnan SUD" .....	28
III.3.1. Facteurs spatio-temporels .....	28
III.3.2. Regroupements spatio-temporels des décès.....	28
III.3.3. Clusters au sein des villages et/ou des ménages .....	29
III.3.4. Profil des personnes touchées .....	30
III.4. La maladie de Keshan.....	30
III.4.1. Caractéristiques de la maladie.....	30
III.4.2. Le sélénium .....	32
III.4.3. Le virus Cocksackie.....	34
III.4.4. Sélénium et virus Cocksackie .....	35
III.4.5. "Yunnan Sudden Death Syndrome" et maladie de Keshan .....	37
III.5. Le "Sudden Unexplained nocturnal Death Syndrome" .....	37
III.6. Caractéristiques cliniques du "Yunnan Sudden Death Syndrome" .....	39
III.6.1. Signes cliniques des "Yunnan SUD" .....	39
III.6.2. Caractéristiques électrocardiographiques des habitants.....	40
III.6.3. Caractéristiques anatomopathologiques des "Yunnan SUD" .....	41
III.7. Hypothèse d'une exposition à un champignon.....	43
IV. SYSTEME DE SURVEILLANCE RENFORCEE.....	46
IV.1. Mise en place du système de surveillance renforcée.....	46
IV.2. Recueil des données sur le terrain .....	47
IV.3. Premières découvertes .....	47
IV.4. <i>Trogia venenata</i> (Zhu L.Yang, Y.C.Li & L.P.Tang) .....	48

IV.4.1. "Little white mushroom" .....	48
IV.4.2. Analyses phylogénétiques.....	50
IV.4.3. Caractéristiques morphologiques.....	52
IV.4.4. Recommandations spécifiques à l'égard de <i>Trogia venenata</i> .....	52
IV.5. Résultats de la surveillance renforcée .....	53
IV.5.1. Recensement des victimes .....	53
IV.5.2. Effets de l'avertissement sur les "Yunnan SUD" .....	54
IV.5.3. Présence de <i>Trogia venenata</i> lors des "Yunnan SUD" .....	56
IV.6. Caractéristiques de la maladie et de la mort associées à <i>Trogia venenata</i> .....	60
IV.6.1. Recueil des symptômes.....	60
IV.6.2. Autopsie des "Yunnan SUD" .....	62
IV.6.3. Collectes d'échantillons biologiques .....	63
IV.7. Exposition de l'animal à <i>Trogia venenata</i> .....	64
IV.7.1. Toxicité aiguë .....	65
IV.7.2. Dose létale médiane (DL50).....	66
IV.7.3. Données biologiques.....	67
IV.8. Constituants toxiques de <i>Trogia venenata</i> .....	69
IV.8.1. Acides aminés toxiques .....	69
IV.8.2. Expérimentation animale .....	71
IV.8.3. <i>Russula subnigricans</i> (Hongo) .....	73
IV.8.4. Acides aminés du genre amanite .....	73
IV.9. Hypoglycémie et <i>Trogia venenata</i> .....	74
IV.9.1. Intoxication à l'akée .....	74

IV.9.2. Mécanisme d'intoxication suspecté de <i>Trogia venenata</i> .....	78
IV.10. Hypothèse d'une exposition au baryum .....	80
IV.10.1. Le baryum .....	80
IV.10.2. Investigation du baryum dans le Yunnan .....	81
V. DISCUSSION .....	83
VI. CONCLUSION .....	90
VII. BIBLIOGRAPHIE .....	91
VIII. ANNEXES .....	96

## LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

### FIGURES

Figure 1. Carte de la Chine administrative.....	18
Figure 2. Carte détaillée de la province du Yunnan .....	19
Figure 3. Carte du relief de la province du Yunnan .....	20
Figure 4. Carte de la distribution de la maladie de Keshan en Chine .....	31
Figure 5. Carte de la distribution du sélénium contenu dans le sol en Chine .....	33
Figure 6. Photos du "little white mushroom" .....	49
Figure 7. Arbre phylogénétique résultant de l'analyse des séquences d'ADN.....	51
Figure 8. Graphique représentant le nombre de "Yunnan SUD" recensés de façon annuelle de 1975 à 2009 .....	55
Figure 9. Carte du Yunnan répertoriant les lieux de certains "Yunnan SUD" et indiquant la présence ou non de <i>Trogia venenata</i> dans ces incidents .....	56
Figure 10. Photo de la coupe du muscle cardiaque du ventricule droit d'un cas de "Yunnan SUD" .....	63
Figure 11. Structures des composés toxiques isolés de <i>Trogia venenata</i> .....	70
Figure 12. Photos du fruit de l'akée à des stades différents de maturité.....	75
Figure 13. Structures des composés toxiques de l'akée .....	77
Figure 14. Métabolisation de l'hypoglycine A jusqu'au composé toxique.....	78

## **TABLEAUX**

Tableau I. Evénements provenant du "Yunnan Sudden Death Syndrome" recensés lors de la surveillance de 2006 à 2009.....	54
Tableau II. Exposition à <i>Trogia venenata</i> pour les différents événements provenant du "Yunnan Sudden Death Syndrome" recensés de 2006 à 2009 .....	58
Tableau III. Consommation de <i>Trogia venenata</i> pour les différents événements provenant du "Yunnan Sudden Death Syndrome" recensés de 2006 à 2009 .....	59
Tableau IV. Symptômes observés parmi 13 cas de "Yunnan SUD" et 10 cas non fatals qui avaient consommé <i>Trogia venenata</i> durant la période de surveillance (2006 à 2009) .....	61
Tableau V. Mortalité des souris exposées à l'extrait de <i>Trogia venenata</i> en fonction de la dose d'extrait .....	67
Tableau VI. Concentrations sériques de créatine kinase (CK) chez la souris après l'administration des acides aminés, de para-phénylènediamine ou d'eau.....	72

## **ABBREVIATIONS**

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ALAT** : Alanine aminotransférase

**ARN** : Acide ribonucléique

**ASAT** : Aspartate aminotransférase

**CDC** : Centers for Disease Control and Prevention (centres pour le contrôle et la prévention des maladies)

**CFETP** : China Field Epidemiology Training Program

**CIM** : Classification internationale des maladies

**CK** : Créatine kinase

**ECG** : Electrocardiogramme

**GABA** : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique

**GPX** : Glutathion peroxydase

**NADH** : Nicotinamide adénine dinucléotide réduit

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire

**SUD** : Sudden unexplained death

**WMD** : White muscle disease



## GLOSSAIRE

**Cas non fatal** : personne touchée par le "Yunnan Sudden Death Syndrome", mais non décédée.

**Victime du "Yunnan Sudden Death Syndrome"**: toute personne touchée par le "Yunnan Sudden Death Syndrome" qui est décédée ("Yunnan SUD") ou qui en a réchappé (cas non fatal).

**"Yunnan Sudden Death Syndrome"** : terme anglais désignant le syndrome frappant les habitants du Yunnan et étant à l'origine de l'ensemble des "Yunnan SUD".

**"Yunnan sudden unexplained death" ou "Yunnan SUD"** : terme anglais désignant un décès soudain et inexpliqué survenu dans la province du Yunnan.

**"Yunnan SUD cluster" ou cluster** : expression désignant un regroupement de plusieurs cas de "Yunnan SUD" qui se sont déroulés en un même lieu et sur un intervalle de temps assez court (quelques heures à quelques jours).

## **I. INTRODUCTION**

Lors du décès d'une personne, si au premier abord la cause du décès semble inconnue ou suspecte, une enquête approfondie est bien souvent effectuée. Ainsi l'examen médical (autopsie) et l'investigation réalisée autour du décès permettent d'obtenir les indices nécessaires pour connaître l'origine de la mort. Malheureusement dans de très rares cas, il est possible, malgré tous les efforts, que les causes exactes du décès ne soient pas totalement établies. Aucun signe d'accident ou de maladie n'est présent et les moyens utilisés pour connaître l'étiologie de la mort n'amènent aucune nouvelle preuve à exploiter. Par chance, ces morts inexplicables sont des cas uniques et isolés.

Cependant, une province de Chine, le Yunnan, devait faire face à une situation assez inédite et plutôt inquiétante. Depuis plusieurs dizaines d'années, cette région du monde avait répertorié au sein de sa population de nombreux cas de mort inexplicables. Ce nombre important de victimes recensées sur ce territoire limité et dans un intervalle de temps assez court, de l'avis général ne pouvait être dû au hasard. Très rapidement, la présence d'un phénomène jusqu'alors inconnu, a été évoquée.

En raison de l'absence cruelle d'informations collectées lors de ces événements tragiques, un sentiment d'interrogation a vite fait place à la surprise de cette découverte. Rien auparavant n'avait semblé indiquer l'issue fatale de ces personnes. Pour aucun de ces cas, les causes réelles du décès n'avaient pu être déterminées. Les personnes décédées avaient succombé à une mort soudaine et brutale.

Dans ce contexte-là, des moyens humains et matériels ont alors été dépêchés dans cette province chinoise pour entreprendre un travail d'investigation et de recherche. Le but de cette manœuvre devait permettre de faire la lumière de toute cette histoire et bien évidemment éviter la survenue de nouvelles morts inexplicables.

Ce travail de thèse a pour but de rassembler les informations et les résultats, mais aussi les réflexions et hypothèses des scientifiques et équipes de recherche sur ce fait divers, que ce soit lors des différentes missions menées sur le terrain ou des études effectuées en laboratoire.

## II. FAIT DIVERS DANS LE YUNNAN

### II.1. Nombreuses morts inexplicables

Depuis la fin des années 1970, dans la province du Yunnan, en Chine, un phénomène étrange a été observé. Il s'agit de la découverte de cas de mort inexplicable parmi les habitants de cette région. Ces décès inhabituels sont devenus, au fil des années, fréquents dans la vie quotidienne et leur nombre n'a cessé d'augmenter.

De très nombreux récits de villageois, témoins de ce phénomène circulaient au sein des villages situés dans les territoires les plus reculés et difficiles d'accès de la province du Yunnan. Parmi ces différents témoignages, ce qui ressortait de commun, c'était le fait que des personnes vaquant à leurs occupations habituelles, succombaient de façon absolument inopinée, imprévisible et immédiate et cela, en dehors de toute action extérieure.

La mort frappait ces personnes dans leur vie quotidienne, à n'importe quel moment de la journée. En l'espace de quelques instants, ces personnes passaient d'une vie tout à fait normale avec une bonne santé apparente à la mort. Aucun signe avant-coureur n'était observé les jours ou les mois précédents cet incident.

A l'écoute des témoignages, une fascination et une curiosité se mêlaient à la peur. C'est ainsi qu'au cours de ces 30 dernières années, le mystère sur ces cas de mort inexplicable s'est rapidement répandu grâce au bouche à oreille, à travers la province du Yunnan.

Le caractère soudain de cette mort pouvait être facilement compris après avoir écouté certains récits. Plusieurs témoins décrivaient des situations au cours desquelles la personne en simple conversation avec d'autres habitants, touchée par ce phénomène pouvait décéder brutalement au beau milieu d'une phrase sans même arriver à la terminer [1].

En quelques décennies, la crainte et la peur se sont peu à peu installées auprès de la population. Li Guanhui, le seul médecin de Wangjiacun, un village à une heure à l'est de la ville touristique de Dali (**figure 2**) a fait part de cette crainte et de cette peur que les gens ressentaient [1] : « Nous nous demandons, qui sera le premier à mourir ? Qui sera le prochain ? »

En l'absence de réelles informations permettant de comprendre ce phénomène, dans certains villages, les habitants se sont tournés vers la voie du surnaturel pour l'expliquer. Ils attribuaient ces décès à des événements dont la cause serait une intervention démoniaque, ou celle d'un esprit comme les fantômes et les possessions, ou encore à la pratique d'une certaine magie. Du fait de ces croyances, dans certaines localités, les "anciens" ont commencé à interdire aux enfants de sortir le soir.

L'origine de ces morts a rapidement été attribuée par les médecins et chercheurs de la province à une origine cardiaque, sans toutefois être réellement vérifiée. Pour eux, l'arrêt cardiaque brutal était le mode de décès [1].

## **II.2. Définitions**

### **II.2.1. Mort subite**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la mort subite selon la Classification internationale des maladies (CIM). C'est la mort, non violente, et non expliquée par ailleurs, survenant moins de 24 heures après l'apparition des symptômes [2].

Trois points importants ressortent de cette définition :

- Mort non violente

Il s'agit d'une mort naturelle ne mettant en cause aucun élément extérieur. Dans ce cas-là, on exclut de cette catégorie, les morts de façon violente comme le suicide, le meurtre, les accidents tels que l'électrocution, l'hydrocution, l'intoxication, le traumatisme, la fausse route alimentaire...

- Mort non expliquée

Elle désigne le caractère fortuit du décès qui semble sans commune mesure avec l'état physique apparent de la victime. Cela survient chez une personne en bonne santé apparente. Le sujet peut être sain ou bien porteur d'une pathologie n'engendrant pas un risque de mort rapide. Il peut aussi être atteint de lésions importantes mais méconnues. Il existe surtout une disproportion flagrante entre l'état de santé de la personne avant l'incident et sa mort.

- Mort survenant moins de 24 heures après l'apparition des symptômes

La durée de l'incident a aussi une importance. L'agonie de la personne est de courte durée. Cela explique le caractère instantané ou extrêmement rapide de la survenue de la mort qui est contre toute attente.

Les caractéristiques de la mort subite en font donc une mort éminemment suspecte aux yeux de tous. La mort subite peut survenir dans tous les groupes d'âges : chez les enfants, les adultes, les personnes âgées et même chez les nourrissons où elle est appelée syndrome de mort subite du nourrisson.

### **II.2.2. "Yunnan sudden unexplained death"**

Dès la découverte par les scientifiques des premiers décès signalés dans la province, les morts inexpliquées répondant à la définition de l'OMS ont été classées comme mort subite et ont pris en anglais le terme de "Yunnan sudden unexplained death" ("Yunnan SUD") [1].

### **II.2.3. "Yunnan Sudden Death Syndrome"**

L'origine de l'ensemble de ces morts subites recensées dans le Yunnan a été attribuée à un seul et unique phénomène qualifié de syndrome et nommé en anglais par le terme de "Yunnan Sudden Death Syndrome" [1].

### **II.2.4. "Yunnan SUD cluster"**

Plusieurs "Yunnan SUD" se sont déroulés dans un même lieu et sur un intervalle de temps assez court (quelques heures à quelques jours). Cette caractéristique a été désignée en anglais par le mot "cluster" et englobe donc l'ensemble des cas de "Yunnan SUD" dont le regroupement spatio-temporel est le point commun.

## **II.3. Présentation du Yunnan**

### **II.3.1 Situation géographique**

Ces "sudden unexplained deaths" (SUD) se sont déroulés exclusivement dans le Yunnan, province se situant au sud-ouest de la Chine.

**Figure 1. Carte de la Chine administrative**



D'après Atlas de la mondialisation 2008 (source internet) [3].

Le Yunnan est frontalier à l'est avec la province du Guizhou et la région autonome du Guangxi, au nord avec la province du Sichuan et au nord-ouest avec la région autonome du Tibet. Cette province possède aussi des frontières communes avec plusieurs pays : le Viêt Nam, le Laos et la Birmanie (**figure 1**).

Kunming située au centre du Yunnan est la capitale et la seule métropole de la province. Une autre ville importante du Yunnan appelée Dali se situe à 370 kilomètres au nord-ouest de Kunming (**figure 2**).



**Figure 2. Carte détaillée de la province du Yunnan**



D'après Yunnan-roads (source internet) [4].

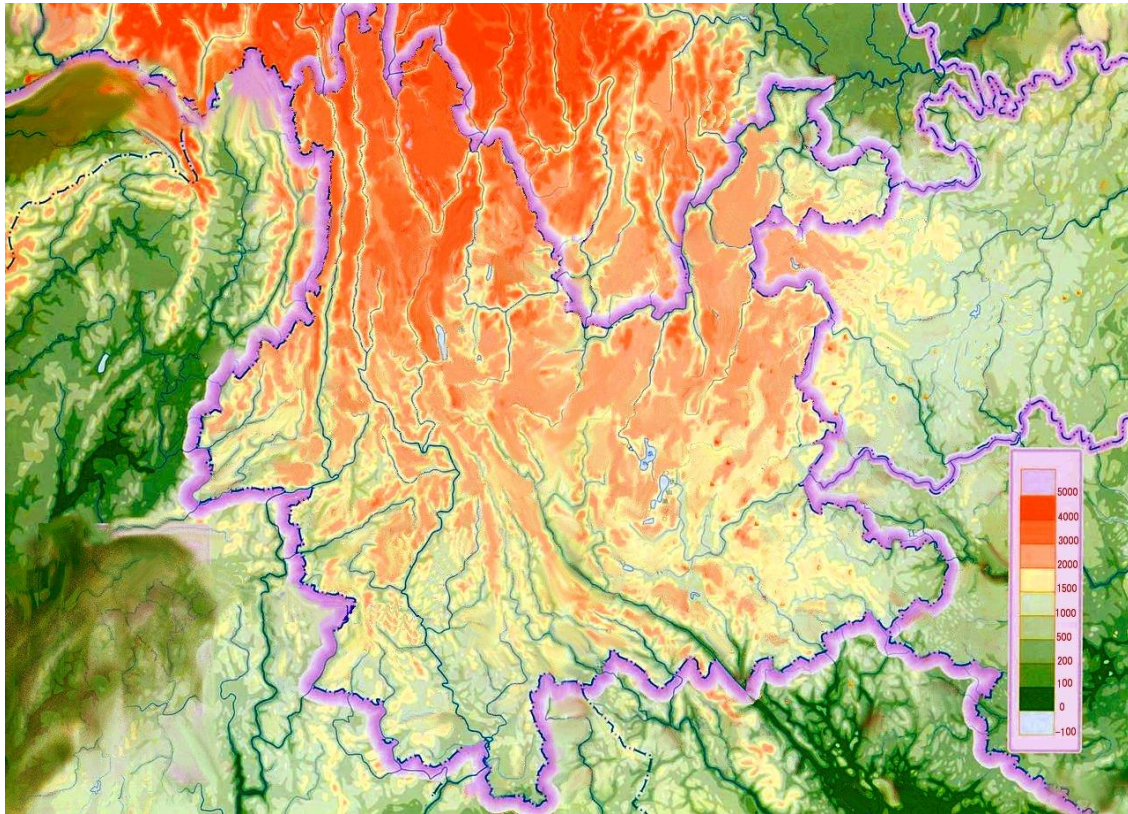
Le territoire de la province s'étend d'est en ouest sur 864,9 kilomètres et du nord au sud sur 990 kilomètres. Sa superficie est de 394 000 kilomètres carrés, ce qui représente 4,1 % de la Chine. Cette province se situe au huitième rang des provinces de Chine en termes de superficie [5]. En comparaison, cette région est un peu plus petite que la France métropolitaine (544 000 kilomètres carrés) [6].

### **II.3.2. Relief**

Le relief de cette région est très singulier. Il se caractérise au nord par une partie très élevée et au sud, plus basse. Le nord est très montagneux avec une altitude moyenne de 2 000 à 4 000

mètres en fonction des lieux. Au sud, on retrouve de nombreux plateaux dont l'altitude est souvent comprise entre 500 et 1 000 mètres [5] (**figure 3**).

**Figure 3. Carte du relief de la province du Yunnan**



(Échelle en mètres). D'après Le Yunnan (source internet) [7].

### **II.3.3. Climat**

Le Yunnan bénéficie d'un climat extraordinaire par sa diversité. Ceci est dû à sa situation géographique unique, sa topographie assez complexe et à son relief très contrasté. Les zones froides, tempérées, subtropicales et tropicales se distribuent respectivement du nord-ouest au sud-est.

Le climat varie en fonction de l'altitude : perte de 0,5 °C de température tous les 100 mètres d'altitude. Un dicton local dit d'ailleurs qu'il est possible de vivre les quatre saisons dans la même montagne et chaque saison est à seulement quelques kilomètres des autres.

Entre le jour et la nuit des écarts importants de température sont constatés. Les nuits restent assez froides même en été. Les variations annuelles de température restent faibles. On

distingue aussi une saison sèche et une saison pluvieuse. Les précipitations sont abondantes mais réparties de manière inégale. Dans la majorité du territoire de la province, le cumul annuel de pluie est supérieur à 1 000 millimètres et 85 % va se concentrer de mai à octobre. La saison sèche se situe de novembre à avril [5].

#### **II.3.4. Ressources naturelles**

Le Yunnan est connu comme une région possédant un grand nombre de ressources naturelles. Sur 168 minéraux différents présents en Chine, 142 se trouvent dans cette province. Le Yunnan est la réserve de 54 de ces minéraux. Pour 25 minéraux tels que le plomb, le zinc, l'étain, le phosphore, le cuivre et l'argent, la quantité que représentent les réserves dans la province situe le Yunnan dans les trois premières provinces chinoises. Les minéraux non métalliques sont aussi présents en grande quantité comme le calcaire, la dolomite, la halite, le marbre et le granit [5].

Cette province possède la plus importante variété d'animaux sauvages du pays, ce qui en fait une banque de données précieuses en matière génétique pour la recherche scientifique. Au niveau de la flore, 17 000 espèces de plantes supérieures se retrouvent dans le Yunnan parmi les 30 000 que compte la Chine. Cette province comporte des espèces de plantes des zones tropicales et subtropicales, mais aussi tempérées et froides que ce soient des plantes anciennes et rares, originaires du Yunnan ou introduites de l'étranger [5].

Le Yunnan est connu comme possédant une diversité mycologique importante. De par son climat et sa géologie, un très grand nombre de champignons sauvages poussent de juin à septembre lors de la saison des pluies. Près de 850 espèces de champignons comestibles ont déjà été recensées [5].

#### **II.3.5. Population**

Le Yunnan a atteint une population de plus de 46 millions d'habitants en 2011 [8]. La Chine est peuplée en majorité de l'ethnie Han, mais près des frontières vivent aussi de nombreuses ethnies d'origines, de cultures, et de traditions différentes. Ainsi le Yunnan est la province de Chine ayant le plus grand nombre d'ethnies. On compte 25 minorités ethniques dont 15 sont des populations indigènes. La plupart de ces ethnies parlent leur propre langue. Elles portent

leur propre costume et disposent de leur propre religion, mythe, fête, etc. Certaines d'entre elles vivent en communauté ou avec d'autres ethnies. Certaines vivent d'une façon concentrée dans une région, ou un comté, dans les villes ou villages. Certaines vivent dans des endroits très précis, à l'écart, loin dans les montagnes et encore d'une manière très traditionnelle. D'autres ethnies sont disséminées dans tout le Yunnan [5].

### **II.3.6. Economie**

Région essentiellement montagneuse, le Yunnan reste peu avancé sur le plan économique, malgré le développement du tourisme. Elle possède une terre très fertile appelée "terre rouge" qui permet une activité agricole importante. Cette activité est aussi très diversifiée grâce à des zones climatiques très contrastées.

On trouve plus de 300 variétés de cultures de rente, parmi lesquelles le thé, le riz, le caoutchouc, l'huile de palme, l'anis, la cannelle et le café. Beaucoup sont uniques à la province. La culture maraîchère que l'on retrouve dans les autres régions de Chine est aussi très présente. Au sud-ouest, le climat tropical permet une importante production de fruits : ananas, bananes, mangues, noix de coco. Le Yunnan peut ainsi exporter une grande partie de sa production dans les autres provinces de Chine et même dans le monde entier. Sa capitale, Kunming, située dans une cuvette à environ 1 900 mètres d'altitude au centre de la province et bénéficiant d'un climat tempéré, est propice à une activité horticole importante. On la surnomme d'ailleurs "la ville du printemps éternel".

A noter que la culture et la transformation du tabac tiennent une place importante dans l'économie du Yunnan. Cela permet la fabrication de cigares et de cigarettes célèbres appelés "Hongmei", vendus dans l'ensemble de la Chine.

Enfin, de très nombreux champignons peuvent facilement pousser dans cette région. Ces champignons sont cueillis pendant la saison des pluies et vont ensuite être en grande partie exportés vers les grandes villes de Chine et d'autres pays du monde ou vendus à des restaurants de la région. A Kunming par exemple, vers le mois de septembre, de nombreux restaurants proposent des spécialités de fondues aux champignons composées de différents champignons de la région [5].

## II.4. Travaux de recherche des équipes locales

Quelque temps après la découverte de ces morts subites, les autorités locales de la province du Yunnan ont commencé à prendre conscience du problème. A partir de 1975, date à laquelle les premiers cas ont été signalés, le nombre de décès n'a fait que progresser. Cependant, pas le moindre indice, ni le moindre signe pouvant aider à comprendre ce syndrome, n'ont été retrouvés.

Au début des années 2000, il devenait urgent de rapidement résoudre ce mystère. Les autorités locales ont alors dépêché de nombreux chercheurs et experts dans divers domaines pour constituer des équipes de recherche. Pendant plusieurs années, ces personnes se sont ainsi succédé dans les villages touchés par cette affaire. De nombreuses hypothèses ont été avancées mais aucune n'a jamais pu expliquer de manière satisfaisante ce syndrome et l'ensemble des décès.

En 2002, une équipe menée par Huang Wen-li, directeur adjoint du "Yunnan Institute of Endemic Diseases Control and Prévention" de Dali, a décidé de répertorier tous les facteurs de risques de la région susceptibles de pouvoir être liés au "Yunnan Sudden Death Syndrome" [1]. Les infections à entérovirus, l'eau potable provenant des torrents montagnards, l'abus d'alcool, la consommation d'huile végétale et de champignons ont été notamment cités dans cette liste de facteurs. Une fois que tous ces facteurs de risques ont été passés en revue, les résultats concernant cette investigation à grande échelle sont restés bien maigres. Les conclusions n'ont absolument rien donné de concret et aucun facteur de risque n'a pu être jugé en lien avec cette affaire.

De par les nombreux travaux menés par les différentes équipes locales de recherche, certaines caractéristiques du "Yunnan Sudden Death Syndrome" ont pu être mises en lumière. L'équipe du "Yunnan Institute of Endemic Diseases Control and Prevention" de Dali menée par Huang Wen-li a notamment recensé tous les cas de "Yunnan SUD" de 1975 jusqu'à 2004 de manière rétrospective (**étude 1**) [9]. L'objectif de cette enquête a été d'analyser et de collecter un maximum d'informations sur les décès liés au "Yunnan Sudden Death Syndrome" et grâce à ces données, définir les caractéristiques spécifiques de ce phénomène.

Cette enquête de grande envergure s'est déroulée dans 23 comtés recensant des décès liés au "Yunnan Sudden Death Syndrome". Dix autres comtés de la province, non touchés par ce syndrome, ont aussi pris part à cette analyse pour constituer un groupe contrôle. Les renseignements ont été recueillis auprès de membres de familles touchées par des décès, de témoins oculaires, de médecins et de chefs de villages.

Au total, 356 cas de personnes dont le décès était compatible avec une mort subite ont été comptabilisés sur cette période de 30 ans. Une fois analysés, 299 de ces cas mortels ont été définis comme des décès liés au "Yunnan Sudden Death Syndrome".

Lors des résultats de l'enquête, l'incidence des décès a permis de pointer certaines caractéristiques :

- Ce syndrome frappait de manière soudaine les individus et entraînait un décès brutal.
- L'incidence des décès semblait être influencée par un facteur saisonnier.
- Les cas de "Yunnan SUD" comptabilisés au sein des villages semblaient dépendre d'un facteur d'altitude. Lors de cette étude, ils étaient recensés la plupart du temps dans des villages ayant une altitude comprise entre 2 100 et 2 300 mètres.
- Un phénomène de regroupement des décès (cluster) a été observé. En effet, certains territoires semblaient plus touchés par le "Yunnan Sudden Death Syndrome" car recensant en très peu de temps, un grand nombre de décès par rapport à d'autres lieux voisins.
- Parfois au sein d'un même village et surtout d'un même ménage, ce phénomène de regroupement des décès (cluster) avait été constaté.
- Les cas de "Yunnan SUD" étaient le plus souvent signalés chez des personnes jeunes en bonne santé apparente.

En résumé, depuis le signalement des premiers décès vers la fin des années 1970 et durant une période d'environ 30 ans, plusieurs centaines de personnes habitant des villages de la province du Yunnan, apparemment en bonne santé ont été frappées par un phénomène inconnu appelé "Yunnan Sudden Death Syndrome". La plupart des personnes touchées par ce syndrome sont décédées subitement. Le travail de recherche effectué par les équipes locales jusqu'alors n'avait pas permis de démasquer le coupable. Toutefois, certaines caractéristiques de ce syndrome comme l'influence d'une composante espace-temps ou la présence de



plusieurs décès au sein d'un village ou d'un même ménage en peu de temps, restant à être confirmées par de futures études, ont été observées.

A la fin de l'année 2004, pour les autorités de la province du Yunnan, le bilan de cette affaire était assez catastrophique. Après plusieurs années d'investigation et de recherche sur le terrain, les hypothèses émises par les chercheurs n'ont jamais pu être confirmées et la cause de ce "Yunnan Sudden Death Syndrome" échappait toujours aux équipes locales de recherche. Les personnes travaillant sur ce syndrome semblaient être totalement dépassées. Le plus grave était sûrement la liste des décès qui ne cessait d'augmenter.

A ce stade-là, voyant cette affaire prendre une tournure inquiétante, les autorités de la province du Yunnan et l'équipe de recherche du "Yunnan Institute of Endemic Diseases Control and Prevention" menée par le directeur adjoint Huang Wen-li ont décidé de demander de l'aide à Pékin.

### **III. MISE EN PLACE DE L'EQUIPE NATIONALE DE RECHERCHE**

Cette affaire initialement régionale est rapidement devenue une affaire nationale. Pour le gouvernement, elle est devenue une question politique majeure. Selon Zeng Guang, épidémiologiste du "Chinese Centers for Disease Control and Prevention" (Chinese CDC) travaillant sur le "Yunnan Sudden Death Syndrome", il y avait beaucoup de pression de la part des personnalités politiques pour résoudre ce problème [1].

Au printemps 2005, le gouvernement chinois a décidé de confier cette affaire aux experts du "China Field Epidemiology Training Program" (CFETP), unité d'élite d'enquêteurs médicaux du "Chinese Centers for Disease Control and Prevention" (Chinese CDC) [1].

#### **III.1. Le "China Field Epidemiology Training Program" (CFETP)**

Cette unité a été créée en 2001, et possède son siège à Pékin. L'objectif principal de la CFETP est de développer et de renforcer la surveillance des maladies en Chine, l'épidémiologie de terrain et la capacité de réaction en vue de répondre à un large éventail de problèmes de santé publique.

La CFETP forme des experts en santé publique. Une fois formés, ces experts pourront être capables de répondre en matière d'épidémiologie aux demandes des autorités sanitaires chinoises, le but étant d'obtenir un réseau d'épidémiologistes compétents. Ces personnes partagent leur temps entre l'enseignement et des missions sur le terrain. Ils prennent des cours en épidémiologie, en communication, en gestion et en économie. Ils se rendent fréquemment dans les diverses provinces ou régions de Chine pour mener à bien des enquêtes épidémiologiques de terrain. Ils mettent en place des systèmes de surveillance et en évaluent l'efficacité. Ils effectuent des mesures de lutte et de prévention. Ils communiquent aussi leurs informations et conclusions aux responsables politiques qui vont notamment permettre d'aider à l'orientation de la politique de santé publique [10].

Le programme est soutenu par les CDC des Etats-Unis grâce à l'attribution de conseillers expérimentés. Ces personnes fournissent ainsi une assistance pour l'élaboration de matériels

de formation, l'enseignement de programmes de formation et des consultations sur les questions prioritaires de santé publique en Chine [10].

Le CFETP a donc pour mission de résoudre les problèmes les plus difficiles du pays en matière de santé publique. Au vu de la situation dans la province du Yunnan avec ces nombreuses morts inexplicables, le gouvernement chinois a décidé de confier aux experts du CFETP, le problème du "Yunnan Sudden Death Syndrome".

### **III.2. Difficultés de l'investigation sur le terrain**

Au mois de juin 2005, l'équipe locale de recherche du "Yunnan Institute of Endemic Diseases Control and Prevention" à Dali a donc accueilli les enquêteurs du CFETP. Des chercheurs des CDC aux États-Unis ont aussi été appelés en renfort sur cette affaire [11].

En cette période de début de saison des pluies, des décès provoqués par le "Yunnan Sudden Death Syndrome" étaient apparus. Profitant de ces nouveaux cas, les experts du CFETP ont décidé de se mettre à leur travail de recherche et ont dû prendre en considération certaines difficultés apparues sur le terrain.

En premier lieu, l'accès aux villages recensant des cas de "Yunnan SUD" a été laborieux. Ces villages situés en altitude, étaient bien souvent dispersés dans des territoires éloignés et difficiles d'accès. Pour s'y rendre, il fallait emprunter des voies de communications étroites et peu entretenues. Cela pouvait prendre plusieurs heures à plusieurs jours. Durant la saison des pluies, le risque de glissements de terrain et de pluies torrentielles rendaient souvent l'accès à ces villages encore plus dangereux.

Une fois dans les villages, le recueil de données a été très difficile. En raison de la diversité des ethnies peuplant la province du Yunnan, la langue parlée était bien souvent une autre que le mandarin, langue officielle de la Chine. En effet, beaucoup de villages possédaient leur propre dialecte. La seule solution possible était donc de faire appel à des traducteurs pour interroger les personnes.

### **III.3. Caractéristiques des "Yunnan SUD"**

#### **III.3.1. Facteurs spatio-temporels**

Une étude menée sur les cas survenus entre 2002 et 2004 avait montré que les cas de "Yunnan SUD" se situaient en zone montagneuse et apparaissaient entre juin et août (**étude 2**) [12]. Les experts de la CFETP, dès leur arrivée dans la province du Yunnan en juin 2005, ont décidé de s'y intéresser. Une étude sur la répartition des lieux où sont survenus les décès et le moment de leur apparition a été menée. Au total, 374 cas de "Yunnan SUD" ont été recensés au cours de la période de 1975 à 2008 de façon rétrospective d'abord, puis grâce au système de surveillance mis en place par les experts de la CFETP (**étude 3**) [13].

Les 97 villages comptabilisant au moins un cas de "Yunnan SUD" étaient principalement situés dans les zones montagneuses ou semi-montagneuses du centre et du nord-ouest de la province. Au cours des mois de juin à septembre, 97 % des décès étaient survenus avec une date médiane au 22 juillet.

Ces études ont donc permis de mettre en évidence un lien de temps et de lieu parmi ces morts inexplicables. Les "Yunnan SUD" se déroulaient en très grande majorité sur une période précise de l'année, débutant du mois de juin et se poursuivant jusqu'au mois de septembre, période de la saison des pluies. Le reste de l'année très peu de décès étaient signalés, voire certains mois, aucun décès. Les habitants avaient remarqué cette caractéristique car dès le mois de juin, dans les villages précédemment touchés par cette affaire, les habitants étaient inquiets [1].

Les "Yunnan SUD" se situaient sur une surface de 60 000 kilomètres carrés comprenant une vingtaine de comtés de la province du Yunnan [14]. Les observations effectuées sur cette zone avaient montré que les villages recensant ces morts subites étaient situés dans le centre et le nord-ouest de la province et dans un intervalle d'altitude assez précis, entre 1 800 et 2 400 mètres d'altitude [1].

#### **III.3.2. Regroupements spatio-temporels des décès**

L'étude du modèle spatial recensant des cas de "Yunnan SUD" de 1975 à 2008 (**étude 3**) montrait statistiquement, sous la forme de petits groupes, la survenue parfois, en un même

lieu et sur un intervalle de temps très court (quelques heures à quelques jours) de plusieurs décès. De tels regroupements désignés par le terme de "cluster" avaient été mis en lumière par les équipes locales de recherche sans toutefois être réellement démontrés.

### **III.3.3. Clusters au sein des villages et/ou des ménages**

L'analyse des cas de "Yunnan SUD" a permis d'identifier des clusters au sein des villages et/ou des ménages.

Une étude rétrospective sur plusieurs "Yunnan SUD" a été réalisée dans les comtés de Xiangyun, Heging, Nanjizn et Dayao (**étude 4**) à l'aide d'un formulaire d'« autopsie verbale standardisé » [15]. Cette technique permet d'interroger l'entourage d'une personne sur les circonstances du décès.

Dans cette étude, 116 cas de "Yunnan SUD" ont été investigués dans 21 villages de 1984 à 2004 et leurs dossiers médicaux ont été analysés. Les membres de la famille, les témoins et les médecins ont été interrogés.

Le regroupement des cas de "Yunnan SUD" sur la saison des pluies a de nouveau été observé avec 66 % et 29 % des décès se déroulant respectivement en juillet et août.

Plusieurs "Yunnan SUD" ont été observés parmi les habitants d'un même village et surtout parmi les membres d'un même ménage. Ces décès s'étaient déroulés en très peu de temps (quelques heures à quelques jours).

Dans un même village lors d'une même saison, de multiples cas de "Yunnan SUD" se sont produits dans 24 ménages différents :

- Après le premier ménage touché, les 23 autres ont été touchés par des décès en moins de huit jours dans 61 % des cas ;
- Dans un même ménage, après un premier décès identifié, les autres décès étaient apparus dans les 24 heures, avec une médiane à 20 heures.

Une autre étude sur les clusters a été réalisée à partir des 52 cas de mort subite recensés par le système de surveillance en 2005 (**étude 5**) [16]. Les résultats ont confirmé la présence de clusters au sein des villages et/ou des ménages.

### **III.3.4. Profil des personnes touchées**

Pendant près de 30 ans, des personnes de tous âges ont été victimes du "Yunnan Sudden Death Syndrome". Robert Fontaine, épidémiologiste auprès du CDC des Etats-Unis et aidant les scientifiques chinois sur le projet, décrivait ce phénomène comme « tout à fait unique ». Le "Yunnan Sudden Death Syndrome" semblait toucher tout le monde : enfants, adultes et personnes âgées [1]. Toutes les ethnies étaient concernées [14].

Dans l'étude rétrospective recensant 116 cas de "Yunnan SUD" (**étude 4**), le taux d'incidence annuelle des décès par village variait de 0,2 à 8,9 pour 1 000 habitants, la médiane étant de 0,8 pour 1 000 habitants. Ce taux d'incidence était significativement plus élevé chez les personnes jeunes (pour la tranche d'âge de 10 à 39 ans, un taux d'incidence de 1,6 pour 1 000 habitants). Les cas de "Yunnan SUD" étaient plus souvent des femmes que des hommes [15].

Ces mêmes caractéristiques se retrouvaient aussi dans l'étude menée sur les cas de "Yunnan SUD" de 2002 à 2004 (**étude 2**). La plupart des personnes décédées étaient de jeunes agriculteurs [12].

## **III.4. La maladie de Keshan**

### **III.4.1. Caractéristiques de la maladie**

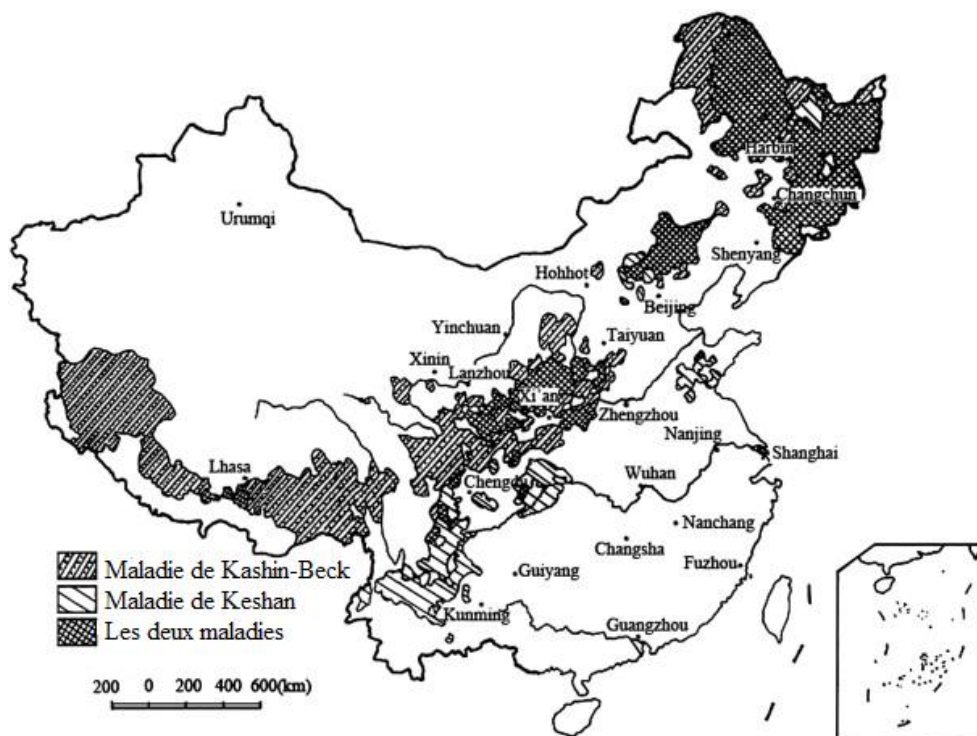
A cette même époque, des scientifiques du Yunnan avaient signalé des cas de mort subite reliés à la maladie de Keshan et dont la localisation correspondait à la zone touchée par le "Yunnan Sudden Death Syndrome". Très tôt en partant de cette information, les chercheurs du "Intitute of Keshan Disease" de Harbin, province du Heilongjiang située au nord-est de la Chine, croyaient avoir percé le mystère des cas de "Yunnan SUD". Pour eux, il ne faisait alors aucun doute que le seul coupable de cette affaire n'était autre que la maladie de Keshan [1].



En août 2005, une chaîne de télévision avait même diffusé un reportage sur les cas de mort subite du comté de Jingdong, dans la province du Yunnan. Au moins 40 morts avaient été recensées de 1993 à 2005. Ce programme tenait pour responsable la maladie de Keshan [1].

La maladie de Keshan a été observée pour la première fois en 1935, dans la province du Heilongjiang en Chine. L'épidémie a eu lieu plus précisément dans la région de Keshan, d'où le nom de cette maladie. Au cours d'études épidémiologiques, il a été montré que cette maladie se répartissait uniquement le long d'une large bande de terre du nord-est au sud-ouest de la Chine, comprenant 14 provinces et régions autonomes du pays (**figure 4**) [17].

**Figure 4. Carte de la distribution de la maladie de Keshan en Chine**



D'après Medical geology of arsenic, selenium and thallium in China [18].

La maladie de Keshan est une forme endémique de cardiomyopathie dilatée. Elle touche le muscle cardiaque et, est responsable d'une dilatation plus ou moins variable des cavités cardiaques, principalement les ventricules. Ces changements ont une incidence sur le fonctionnement cardiaque en diminuant de façon importante le débit cardiaque. Cette maladie se caractérise sous quatre formes : aiguë, subaiguë, chronique et latente.

Cliniquement, la maladie de Keshan se traduit par des désordres cardiaques variables qu'ils soient aiguës ou chroniques : choc cardiogénique, arythmie, et/ou insuffisance cardiaque, hypertrophie, ... Sachant qu'à tous les stades de la maladie, le risque de mort subite est présent.

L'analyse histopathologique du tissu cardiaque montre des zones où le tissu est nécrosé de façon multifocale. D'autre part, on peut observer différents degrés d'infiltration cellulaire et de calcification en fonction du stade de la maladie et la présence d'une fibrose responsable d'une perte d'élasticité du myocarde.

Après différentes investigations, la carence en certains nutriments a été avancée comme cause possible de la maladie de Keshan. Dans la zone endémique de la maladie de Keshan, une autre maladie appelée "White muscle disease" (WMD) touchait les agneaux et les veaux. Il s'agissait d'une dystrophie musculaire nutritionnelle vraisemblablement due à un déficit en sélénium et/ou en vitamine E. Cette maladie présentait des similitudes cliniques avec la maladie de Keshan signalée chez l'homme [19].

En 1973, lorsque la concentration en sélénium dans le sang et les cheveux, et l'apport alimentaire quotidien ont été étudiés, le faible statut en sélénium des habitants de la zone endémique a été démontré. Une supplémentation en sélénium a donc été réalisée. Les résultats ont montré une amélioration du statut en sélénium chez les personnes supplémentées et un déclin des cas de maladie de Keshan. La supplémentation en sélénium a donc présenté un effet préventif sur la maladie, ce qui a confirmé le lien entre le sélénium et la maladie [19].

### **III.4.2. Le sélénium**

Cet oligo-élément essentiel pour l'homme et les animaux est présent à l'état de traces dans l'organisme. Sa concentration peut être mesurée dans le sang, les ongles et les cheveux des personnes.

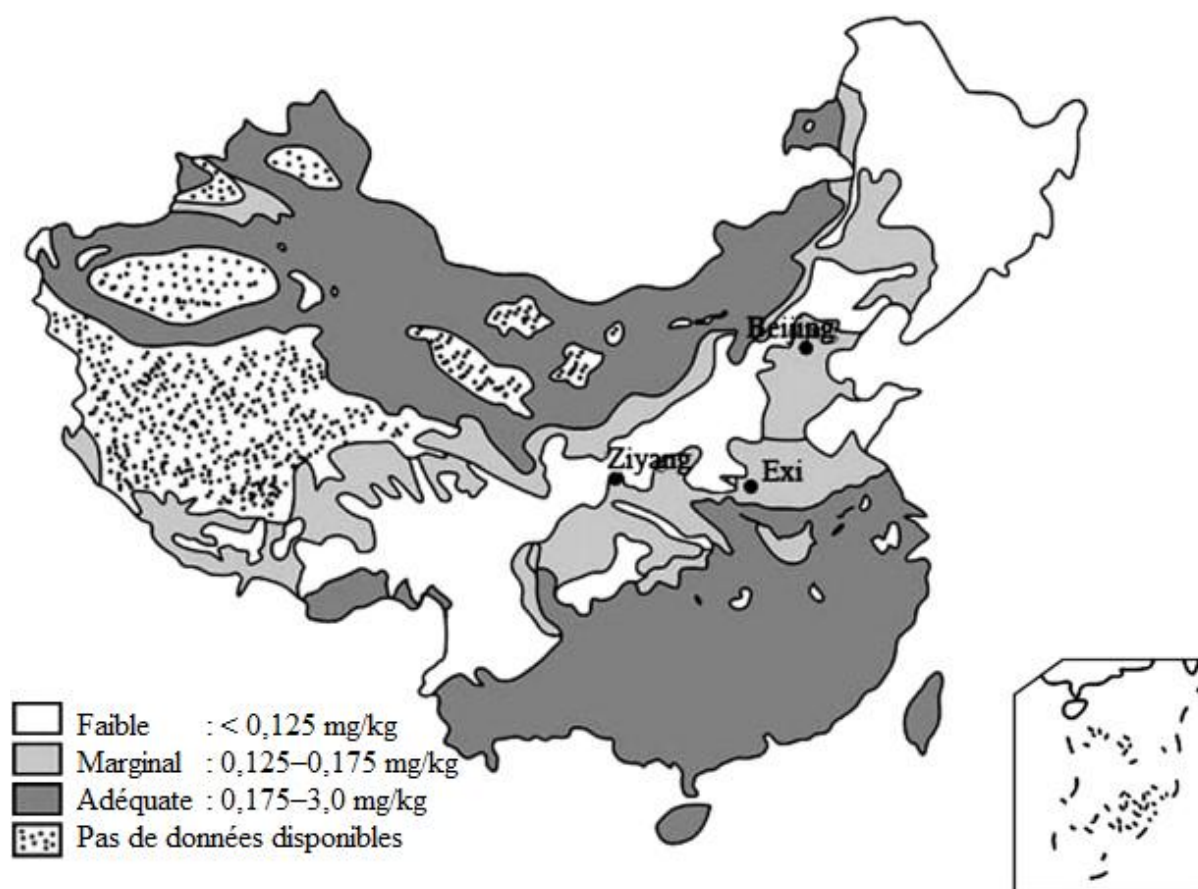
La principale et la plus importante fonction biochimique du sélénium consiste à servir d'antioxydant majeur au sein des cellules. Pour remplir ce rôle, le sélénium se trouve sous la forme de sélénocystéine, acide aminé rare et constituant essentiel d'enzymes particulières appelées sélénoprotéines. Cet acide aminé est un résidu du site actif permettant l'activité

catalytique de l'enzyme [20]. Les sélénoprotéines sont connues pour lutter contre les radicaux libres et maintenir ainsi l'intégrité cellulaire. Elles évitent la formation de dommages que peuvent créer ces métabolites aux différents constituants cellulaires : membrane, acide désoxyribonucléique (ADN), organites... On retrouve dans cette liste des enzymes comme la glutathion peroxydase (GPX) ou la thiorédoxine réductase.

Le sélénium possède aussi d'autres rôles toujours liés aux propriétés antioxydantes. Il s'associe à la vitamine E dans la protection des membranes cellulaires en évitant la peroxydation des lipides. Le sélénium participe au métabolisme des prostaglandines, substances synthétisées dans de nombreux tissus et contribuant à contrôler l'hyperactivité plaquettaire [21].

Grâce à des études géochimiques, une carte de Chine représentant le sélénium contenu dans l'environnement a été réalisée. Le pays est divisé en plusieurs zones correspondantes à différentes concentrations de sélénium dans le sol.

**Figure 5. Carte de la distribution du sélénium contenu dans le sol en Chine**



D'après Medical geology of arsenic, selenium and thallium in China [18].

Il a été observé sur cette carte que les zones déficitaires et marginales en sélénium formaient une ceinture du nord-est au sud-ouest du pays (**figure 5**). Cette bande de terre est aussi le lieu où l'on retrouve la zone endémique de la maladie de Keshan.

La concentration de sélénium dans le sol va avoir une importance sur la concentration en sélénium des aliments produits par cette terre : céréales, légumes, cultures fourragères pour les animaux et même eau potable. Les produits consommés par les habitants, vont avoir à leur tour une influence sur le statut en sélénium des personnes et sur leur santé. Si les concentrations de sélénium contenues dans l'alimentation sont suffisantes, cela pourra couvrir les besoins physiologiques de ces personnes et leur statut en sélénium sera préservé. A l'inverse, si les produits alimentaires contiennent une faible concentration de sélénium, les personnes auront un statut en sélénium insuffisant et des risques de développer une maladie de Keshan. La maladie de Keshan est donc une maladie qui se trouve étroitement liée à l'alimentation.

#### **III.4.3. Le virus Coxsackie**

Depuis les années 1970, avec l'amélioration générale de la nutrition et du statut en sélénium, l'incidence des cas aigus et subaigus de la maladie de Keshan a diminué. La concentration en sélénium des cheveux a augmenté pendant cette même période. Malheureusement, les données épidémiologiques n'étaient pas complètement expliquées par le déficit en sélénium puisque l'incidence de la maladie de Keshan variait de façon saisonnière et annuelle. Dans les régions du sud-ouest de la Chine, l'incidence était la plus forte en été, alors que dans les régions du nord-est, c'était en hiver que l'on trouvait une augmentation. Même si, la concentration en sélénium au niveau capillaire semblait pouvoir varier légèrement en fonction des apports en sélénium suivant les saisons, cela ne pouvait pas expliquer les variations importantes d'incidence de la maladie constatées lors des différentes saisons. Un autre facteur que le sélénium était donc responsable et intervenait dans les causes de la maladie.

Au vu des observations, les scientifiques ont suggéré un cofacteur d'étiologie infectieuse en association avec le déficit en sélénium. Pour confirmer cette hypothèse et déterminer l'agent infectieux qui pourrait être responsable, les scientifiques ont effectué de nombreuses recherches à partir du sang et des tissus des personnes victimes de la maladie de Keshan.

Différents entérovirus ont été isolés des personnes atteintes de cette maladie notamment dans le comté de Chuxing, province du Yunnan. La plupart du temps, il s'agissait de virus Cocksackie du groupe B qui étaient retrouvés, mais certains d'entre eux n'ont pu être identifiés [22].

Le virus Cocksackie est de la famille des *Picornaviridae*. Il s'agit d'un virus du genre entérovirus, non enveloppé avec un acide ribonucléique (ARN) simple brin de polarité positive. Cet ARN va pouvoir être directement répliqué et traduit dans la cellule. Cela permet une dissémination plus rapide et un avantage certain dans le pouvoir infectieux de ce virus.

Deux groupes de virus Cocksackie existent : A et B. Chacun de ces groupes provoque des pathologies différentes. Les virus Cocksackie du groupe B peuvent entraîner des pathologies plus sérieuses que ceux du groupe A.

Le virus Cocksackie de groupe B est un agent pathogène chez l'homme qui peut provoquer différentes affections bénignes ou non, et induire des maladies aiguës ou chroniques. La mortalité et la morbidité sont importantes à cause de la capacité du virus à provoquer une inflammation sévère et une nécrose myocardique. Ce virus est d'ailleurs connu comme principale cause de myocardites infectieuses qui tendent à s'aggraver en cardiomyopathies dilatées [23].

Ce virus est retrouvé partout dans le monde et son incidence varie de manière saisonnière. Dans les climats tropicaux, c'est pendant la saison des pluies que l'on a un fort taux d'incidence. Dans les climats tempérés, le pic d'incidence se situe en automne-hiver. Ce virus est transmis par la voie oro-fécale et du fait qu'il soit non enveloppé, il résiste très bien dans l'environnement. Les nourrissons, les jeunes enfants et les immunodéprimés constituent des populations à risques.

#### **III.4.4. Sélénium et virus Cocksackie**

La relation possible entre le déficient en sélénium et l'infection par le virus Cocksackie dans la maladie de Keshan a alors été étudiée en laboratoire.

Des études ont notamment montré que des souris nourries avec des céréales provenant de la zone endémique de la maladie de Keshan développaient une carence en sélénium et que lorsqu'elles étaient infectées par une souche de virus Coxsackie B4 isolée de patients victimes de la maladie de Keshan, ces souris présentaient de sévères atteintes cardiaques. Des souris nourries avec des céréales ne provenant pas de la zone endémique et infectées par le même virus, développaient tout au plus une atteinte cardiaque légère. Les résultats montraient qu'avec l'infection par le virus Coxsackie B4, la carence en sélénium était une condition nécessaire au développement de la maladie [24].

Dans une autre étude, des souris ont été nourries pendant quatre semaines avec un régime carencé en sélénium. Après plusieurs semaines, une souche bénigne du virus Coxsackie B3 leur a été inoculée par voie intrapéritonéale. Ce même virus a aussi été inoculé à des souris nourries normalement. Chez les souris ayant un statut en sélénium adéquat, le virus n'a pas provoqué d'inflammation cardiaque conséquente, même si sa présence a été mise en évidence. Les souris déficitaires en sélénium ont développé des myocardites avec des titres viraux au niveau cardiaque beaucoup plus élevés que chez les souris non déficitaires. L'activité de la GPX, biomarqueur du statut en sélénium, a été divisée par cinq chez les souris ayant reçu un régime déficitaire en sélénium par rapport aux souris dont le régime était adéquat en sélénium [24].

Une troisième étude a révélé que la carence en sélénium altérait la réponse immunitaire de l'hôte lors de l'infection. Les chimiokines, molécules permettant d'attirer les cellules immunitaires, sont surexprimées lors de l'infection, ce qui pourrait avoir une importance dans le développement de la myocardite. L'expression de l'interféron-gamma était fortement réduite [24].

Les scientifiques ont voulu savoir si la virulence du virus Coxsackie B3 chez les souris carencées en sélénium provenait de l'activité diminuée de la GPX. Ils ont utilisé des souris avec un gène de la GPX perturbé. Ces souris infectées par la même souche de virus, ont développé une myocardite. Des souris avec un gène de la GPX non perturbé et infectées par ce virus n'ont rien eu. Le séquençage du virus isolé des souris déficitaires en GPX a montré sept modifications de nucléotides dans le génome viral. Aucune modification n'a été constatée chez les souris normales. Les résultats montraient que cette enzyme offre une protection contre la virulence in vivo provenant des mutations du génome viral, d'un virus bénin.

#### **III.4.5. "Yunnan Sudden Death Syndrome" et maladie de Keshan**

En résumé, la maladie de Keshan est une forme endémique de cardiomyopathie dilatée où le statut déficitaire en sélénium de la personne, lors de l'infection par une souche bénigne de virus Cocksackie du groupe B, permettrait à celui-ci d'acquérir une virulence par des mutations au sein de son génome et de provoquer des atteintes cardiaques. Toutefois, le mécanisme n'est pas encore très clair puisque d'autres facteurs pourraient entrer en jeu (vitamine E, acides gras polyinsaturés).

Cette maladie souvent mortelle et touchant surtout les enfants et les femmes en âge de procréer, ne se retrouve en Chine que dans une large bande de terre du nord-est au sud-ouest du pays, où le sol est pauvre en sélénium. La maladie a fait plusieurs milliers de morts, mais à partir des années 1970, la supplémentation en sélénium a réduit ce fléau.

Pour confirmer l'hypothèse que la maladie de Keshan était responsable du "Yunnan Sudden Death Syndrome", les scientifiques ont recherché la présence d'une souche virulente de virus Cocksackie dans les villages de la zone touchée. Des souches de virus Cocksackie ont été isolées dans seulement quatre villages, et il s'agissait de souches très répandues dans le pays. Cette recherche n'a pas permis de mettre en évidence la propagation d'une nouvelle souche dans la région. De plus, lors de l'analyse histologique du myocarde des personnes décédées du "Yunnan Sudden Death Syndrome", l'absence de lésions nécrotiques spécifiques de la maladie de Keshan a été constatée. L'hypothèse de la maladie de Keshan comme responsable des cas de "Yunnan SUD" a donc été écartée [1].

#### **III.5. Le "Sudden Unexplained nocturnal Death Syndrome"**

La question d'une cause génétique s'est aussi rapidement posée du fait de la répétition de cas de "Yunnan SUD" d'année en année dans les mêmes villages et l'observation parfois de plusieurs cas de "Yunnan SUD" dans une même famille.

Un phénomène similaire au "Yunnan Sudden Death Syndrome" avait été décrit dans les années 1970 au sud-est de l'Asie et dans les Philippines. Il s'agissait d'un syndrome de mort subite affectant principalement les jeunes hommes adultes auparavant en bonne santé et sans

aucune cause organique retrouvée lors de l'autopsie. Ce syndrome était appelé "Sudden Unexplained nocturnal Death Syndrome" en raison des décès se produisant généralement de nuit pendant le sommeil ou lors des périodes de repos dans le cas de décès diurne. Le facteur spatio-temporel pour ce syndrome-là n'était pas évident. Quand à la présence de clusters au sein des familles, il y avait bien parfois des décès observés au sein des fratries, mais les décès survenaient dans des lieux différents et étaient espacés de plusieurs années [25, 26].

Les caractéristiques observées sur l'électrocardiogramme (ECG) des personnes survivant à ce syndrome comprenaient l'élévation du segment ST dans les dérivations précordiales droites (V1 et V3), associée ou non à un bloc de branche droit, une tachycardie ventriculaire et une fibrillation ventriculaire. Ces caractéristiques étaient semblables à celles du syndrome de Brugada décrit chez des individus de descendance européenne. Ces caractéristiques associent anomalies électrocardiographiques et troubles du rythme ventriculaire responsables de syncopes ou d'arrêts cardiaques et pouvant entraîner la mort [26].

Une des causes probables de ce syndrome serait une origine génétique conduisant à un défaut de conduction cardiaque chez ces personnes. Selon des données de dépistage génétique, des mutations ou des polymorphismes du gène SCN5A codant pour une des sous-unités du canal sodique cardiaque pourraient être liés au "Sudden Unexplained Death nocturnal Syndrome" et les génotypes 5457CC et 3666 69 CC pourraient être des polymorphismes sensibles à ce syndrome [27].

Lors de l'autopsie de certains cas de "Yunnan SUD", des signes d'une cardiopathie arythmogène du ventricule droit avaient été observés. Cette maladie génétique se caractérise par le remplacement de cellules musculaires du ventricule droit par des cellules adipeuses provoquant des troubles du rythme ventriculaire et pouvant conduire à une mort subite. Mais cette hypothèse a été écartée car cette maladie chronique met plusieurs années à évoluer et aucun cluster n'a été signalé pour cette pathologie. En outre, près de deux tiers des cas de "Yunnan SUD" regroupés au sein des clusters n'étaient pas reliés par des liens de sang, ce qui rendait une cause génétique extrêmement improbable [1]. Une origine génétique a donc été abandonnée.



### **III.6. Caractéristiques cliniques du "Yunnan Sudden Death Syndrome"**

#### **III.6.1. Signes cliniques des "Yunnan SUD"**

Les experts de la CFETP se sont intéressés aux derniers moments de vie des personnes dont le décès était attribué au "Yunnan Sudden Death Syndrome". Dans le but de mettre en évidence la présence de prodromes, une étude a été menée en analysant des cas de "Yunnan SUD" survenus pendant la saison des pluies en 2005, de juillet à septembre (**étude 6**) [28].

Les décès étudiés provenaient de sept familles de la province du Yunnan. La composante de cluster était bien présente puisqu'un total de 16 cas de "Yunnan SUD" avait été recensé :

- Une fatigue et une syncope étaient des caractéristiques cliniques partagées par toutes les personnes décédées.
- Huit cas de "Yunnan SUD" provenant de quatre familles différentes avaient présenté des manifestations gastro-intestinales comme des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et des diarrhées avant le décès.
- Parmi les huit personnes décédées de trois familles différentes n'ayant jamais eu de manifestations gastro-intestinales, aucun symptôme n'avait clairement été défini avant la mort.
- Les résultats de l'activité de certaines enzymes apparaissaient anormaux : aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), créatine kinase (CK), créatine kinase d'origine myocardique (CK-MB), lactate déshydrogénase (LDH), lactate déshydrogénase d'isotype 1 principalement d'origine cardiaque (LDH 1),...

L'étude rétrospective regroupant les cas de "Yunnan SUD" de 1984 à 2004 (**étude 4**), avait aussi examiné les derniers moments de vie des personnes décédées :

- Dans 68 % des cas, aucune plainte n'avait été signalée au cours des trois dernières semaines avant le décès.
- Dans 66 % des cas, aucun signe n'avait été observé sur l'intervalle de temps des trois semaines jusqu'à deux jours avant l'incident.
- Avant de ressentir des symptômes majeurs comme des étourdissements, des nausées, malaises, perte de conscience, faiblesses et palpitations, 63 % des cas présentaient des symptômes cardiaques dans les deux derniers jours de vie, avec une médiane de deux heures [15].

En résumé, quelques heures avant la mort, une variété de symptômes comme des palpitations, des étourdissements, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées et d'autres ne pouvant être classifiés, pouvait être constatée pour certains "Yunnan SUD".

Dans d'autres cas, aucun signe avant-coureur n'avait été observé avant la mort. Les résultats de ces deux études (**études 6 et 4**) montraient l'inconstance de la survenue de prodromes. Il était donc impossible de dégager des signes cliniques caractérisant ce syndrome [15].

La seule certitude était le moment d'apparition de ces signes : principalement au cours de la journée, lors d'activités diurnes et rarement pendant le sommeil [14]. De plus, aucun facteur infectieux, ni héréditaire n'avait été retrouvé [15].

### **III.6.2. Caractéristiques électrocardiographiques des habitants**

Lors de l'été 2005, l'histologie du myocarde étudiée chez des cas de "Yunnan SUD" provenant de trois familles différentes dans lesquelles deux membres de chaque famille étaient décédés à peu près en même temps a montré des lésions cardiaques différentes dans les membres de chaque paire. Ces lésions ne suffisaient pas à elles seules à expliquer le décès. L'hypothèse qu'un agent comme une drogue ou une toxine pouvait déséquilibrer l'activité cardiaque et provoquer une arythmie fatale a alors été émise [1].

L'activité électrique cardiaque des possibles victimes du "Yunnan Sudden Death Syndrome" a alors été étudiée dans une population ayant un fort risque de mort subite dans la province du Yunnan (**étude 7**) [29].

Les personnes provenaient de trois villages de la province du Yunnan : Dayao, Ninglang et Heping. Une forte incidence de cas de "Yunnan SUD" avait été recensée dans ces trois villages. Des personnes de la ville de Dali ont aussi pris part à cette étude pour constituer un groupe contrôle. Trois cent trente-huit (338) électrocardiogrammes (ECG) provenant de 175 hommes et 163 femmes ont été analysés, la moyenne d'âge étant de 33,4 +/- 11,7 ans (adultes jeunes).

Les résultats ont montré que l'incidence des arythmies cardiaques était similairement faible dans les deux groupes. Sur l'ECG, des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche ont été observés chez 34,6 % des résidents du village de Dayao. Plus important, l'intervalle QT

traduisant le temps nécessaire au signal électrique pour circuler dans les cavités inférieures du cœur, était augmenté chez les résidents de l'ensemble des trois villages de la zone à forte incidence de cas de "Yunnan SUD" en comparaison au groupe contrôle de Dali :

- Dali :  $386,8 \pm 27,22$  ms ;
- Ninglang :  $428,92 \pm 25,71$  ms ;
- Heping :  $440,67 \pm 28,03$  ms ;
- Dayao :  $417 \pm 24,00$  ms.

De plus, l'incidence d'une onde U, onde physiologique positive de faible amplitude parfois observée après l'onde T et presque uniquement visible dans les précordiales (V2 et V3), était significativement plus élevée dans le village de Heping que dans celle du groupe contrôle. Cette onde proviendrait de la repolarisation prolongée de cellules M situées dans le tiers sous-épicaire de la paroi ventriculaire. L'espace QU des électrocardiogrammes des trois villages ( $613,67 \pm 37,34$  ms ;  $597,19 \pm 46,47$  ms ;  $608,59 \pm 39,59$  ms) était plus long que dans le groupe contrôle de Dali ( $589,33 \pm 41,27$  ms).

Chez sept habitants ayant des antécédents familiaux de cas de "Yunnan SUD", six avaient des ondes U et quatre d'entre eux présentaient une forme typique d'onde U élargie et un complexe TU apparent (fusion des ondes T et U).

Ces changements importants (intervalle QT prolongé, présence de l'onde U élargie et d'un complexe TU) remarqués sur l'électrocardiogramme des habitants des villages ayant une forte incidence de "Yunnan SUD" traduisaient des anomalies de la conduction et de la repolarisation.

### **III.6.3. Caractéristiques anatomopathologiques des "Yunnan SUD"**

Les travaux de recherche ont associé un recueil d'informations avec l'interrogatoire des témoins et des habitants des villages, réalisé par les chercheurs locaux et les experts de la CFETP, à une autopsie des victimes de ce syndrome réalisée par des anatomopathologistes du "Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital" de Pékin.

Des études anatomopathologiques ont été menées sur 29 cas de "Yunnan SUD" sur une période de 1991 à 2006 (**étude 8 et 9**) [30, 31]. Certains décès provenaient d'une même famille. Il s'agissait d'étudier les caractéristiques anatomo et histopathologiques ainsi que les causes de la mort.

Les 16 hommes et 13 femmes correspondant aux cas de "Yunnan SUD" étaient âgés de huit à 69 ans, avec une moyenne d'âge de 32 ans. Le cœur, les poumons, le foie, la rate, le cerveau, les reins, le tractus intestinal et d'autres organes ont été examinés macroscopiquement et histologiquement.

Les cas ont été ainsi classés en sept groupes :

- Le groupe A comprenait 11 cas atteints de myocardite lymphocytaire (infiltrats de lymphocytes), accompagnée de nécrose ou de dégénérescence myocardique focale ;
- Le groupe B comprenait trois cas ayant une myocardite neutrophile accompagnée de nécrose focale du myocarde ou de nécrose de coagulation ;
- Le groupe C avec quatre cas rassemblait les personnes atteintes de cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit avec une infiltration graisseuse du myocarde ;
- Le groupe D se composait de deux cas atteints de cardiopathie ischémique dans laquelle des foyers anciens et récents d'infarctus du myocarde ont été retrouvés. Un seul de ces cas avait une sténose coronarienne ;
- Le groupe E comprenait deux cas ayant une hypertrophie ventriculaire gauche ;
- Le groupe F se composait de deux cas atteints de bronchite allergique ou chronique et d'emphysème pulmonaire ;
- Le groupe G comprenait les cinq derniers cas sans constatation pathologique pouvant expliquer la mort subite.

Aucune maladie de Keshan, ni de cardiomyopathie dilatée n'ont été observées.

Deux cas avaient des signes visibles de dilatation cardiaque du ventricule gauche ou des deux ventricules. Une infection pulmonaire était présente chez cinq cas. Œdème pulmonaire, infection respiratoire aiguë et nécrose congestive ou ischémique du foie ont été retrouvés simultanément dans quelques cas.

Différentes formes anatomopathologiques pouvaient coexister au sein des cas d'une même famille. Lors des résultats de l'autopsie de quatre paires de membres familiaux, les pathologistes avaient détecté pour trois d'entre eux une myocardite focale et pour le dernier une infection chronique. Lors des décès secondaires, trois victimes avaient une ischémie myocardique et le dernier, une cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit.

Une analyse du tissu de conduction cardiaque a été réalisée chez cinq cas : deux cas présentaient une hémorragie aiguë dans le faisceau de His, deux dans la branche gauche, et un dans le nœud auriculo-ventriculaire.

Sur 29 cas de mort subite, 14 soit 48 %, avaient été diagnostiqués comme ayant une myocardite, principalement avec des foyers d'infiltrats lymphocytaires et neutrophiles. Ces foyers inflammatoires ont été détectés seulement dans huit à 42 % des coupes de tissu cardiaque (20 % en moyenne).

Les lésions étaient situées généralement dans la paroi latérale du ventricule gauche et parfois au niveau du septum interventriculaire et de la paroi du ventricule droit. Les lésions myocardiques étaient peu sévères dans la plupart des cas. La cytolyse myocardique et la nécrose de coagulation n'ont été observées que dans quelques cas. La plupart des lésions étaient récentes avec une coexistence de signes de remaniement tissulaire. Une péricardite et une endocardite aiguë ont été retrouvées dans respectivement quatre et un cas.

En conclusion, les modifications histopathologiques découvertes lors de cette étude étaient variées : myocardite principalement, avec infiltration inflammatoire focale prédominante, dysplasie du myocarde et autres troubles cardio-pulmonaires parmi lesquels une cardiopathie arythmogène du ventricule droit. Aucune lésion spécifique et commune à l'ensemble des cas n'a été découverte. Il n'a donc pas été possible de désigner de facteurs étiologiques spécifiques responsables de ces cas de mort subite.

### **III.7. Hypothèse d'une exposition à un champignon**

En résumé, à partir de juin 2005, les experts de la CFETP avaient mis en place un système de surveillance spécifique dans les comtés précédemment affectés. Les enquêtes de terrain avaient permis de confirmer statistiquement certaines caractéristiques des cas de

"Yunnan SUD" : limitation à une zone précise de la province du Yunnan, dans des villages situés à une altitude de 1 800 à 2 400 mètres, durant la saison des pluies (juin à septembre). La présence de clusters avait été démontrée, parfois au sein d'un même village ou d'un même ménage.

Le "Yunnan Sudden Death Syndrome" touchait le plus souvent des adultes jeunes pouvant avoir des anomalies de la conduction et de la repolarisation au niveau cardiaque et qui avant la mort pour certains avaient présenté des signes cliniques non spécifiques. Les autopsies réalisées n'avaient pas démontré de lésions histologiques spécifiques mais la présence d'atteintes myocardiques diverses.

Même si ces premières études n'avaient pas permis d'identifier d'agents responsables, les caractéristiques de ces "Yunnan SUD" permettaient d'évoquer la possibilité d'une exposition brève à un agent commun [1].

Les villageois menaient une vie difficile dans la zone où le syndrome frappait. Selon Shi Wu-Xiang qui avait passé cinq années à évaluer le niveau de vie dans cette région, les cas de "Yunnan SUD" étaient liés à la pauvreté et pouvaient être influencés par les coutumes locales [1].

En prenant en compte le modèle d'exposition, une évidence a alors sauté aux yeux des experts : la possibilité que les champignons puissent intervenir dans cette affaire.

Le Yunnan est très célèbre pour la très grande diversité de champignons sauvages qui poussent dans cette province. Ils sont un élément clé de la vie de la population. En moyenne, un tiers des revenus des villageois provient de la culture du tabac, un tiers d'autres cultures telles que le riz ou de l'artisanat, et le dernier tiers de la cueillette de champignons sauvages [1].

Les champignons poussent lors de la saison des pluies et presque l'ensemble des villageois en ramassent. La plupart sont exportés à des prix élevés. Par exemple, le matsutaké ou champignon des pins, espèce rare et très prisée pour sa chair, est ramassé dans la province et expédié au Japon. Les cèpes comme le Cèpe de Bordeaux sont quant à eux expédiés préférentiellement vers l'Europe.

Pour les chercheurs, la cueillette des champignons pouvait expliquer la saisonnalité du syndrome et la bande étroite d'altitude. A la fin de l'année 2005, les enquêteurs ont commencé à émettre des avertissements dans certains villages déjà touchés incitant à ne pas manger des champignons inconnus.

Mais pour autant, l'hypothèse qu'un champignon puisse être en cause ne collait pas parfaitement. Il n'existait aucune espèce de champignons connu capable de provoquer des morts subites. De plus, les villageois insistaient sur leurs connaissances importantes en mycologie. Ils savaient quelles espèces étaient toxiques et quelles espèces étaient comestibles. Enfin, si la cause de ce phénomène était un champignon sauvage ramassé par les habitants, comment expliquer que d'autres personnes dans le monde n'en auraient pas été victimes ?

## **IV. SYSTEME DE SURVEILLANCE RENFORCEE**

### **IV.1. Mise en place du système de surveillance renforcée**

En 2006, les experts de la CFETP ont intensifié le système de surveillance déjà existant, qui consistait principalement à recenser les nouvelles victimes du "Yunnan Sudden Death Syndrome". Avec la volonté de renforcer ce programme de surveillance, ils avaient l'espoir de pouvoir confirmer leurs suppositions et découvrir enfin le véritable coupable.

Ce système de surveillance renforcée s'est établi dans 22 comtés de la province du Yunnan. Tous ces comtés avaient signalé au moins une fois, un cas de "Yunnan SUD". Avant la mise en place sur le terrain, plusieurs définitions de cas importantes et nécessaires pour l'harmonisation du recueil des données ont été adoptées [14] :

- Un cas de "Yunnan SUD" est un décès survenu dans les 24 heures après l'apparition d'une perte soudaine de capacité à exercer une activité normale en raison de graves déficits physiques, et après exclusion des causes habituelles de décès.
- Un "Yunnan SUD cluster" est défini par l'apparition d'au moins deux cas de "Yunnan SUD" en moins de 30 jours dans un même village.
- Un cas non fatal du "Yunnan Sudden Death Syndrome" est une personne non décédée, ayant manifesté une maladie survenue sous le même toit qu'un cas de "Yunnan SUD", ou liée de manière proche à un ménage touché par un "Yunnan SUD", dans la semaine qui a précédé ou suivi l'émergence de ce cas.

Le personnel des CDC des 22 comtés responsable du recueil des données et des échantillons sur le terrain a été formé à l'application de ces définitions par les experts du CFETP. Par la suite, des membres des CDC de chaque comté ont formé des personnes au sein des hôpitaux. Enfin, ce personnel hospitalier formé a partagé ses connaissances avec les médecins des villages. Ce programme de surveillance renforcée correspondait donc à un réseau s'étendant du CDC du comté en passant par les hôpitaux et jusqu'au plus proche des habitants avec le médecin du village. Cette notion de réseau permettait de disposer de médecins dans les villages ou à l'hôpital pour signaler dans les deux heures une manifestation du "Yunnan Sudden Death Syndrome".



En parallèle, les autorités de santé du Yunnan ont également rédigé un document exigeant que chaque CDC dans le Yunnan soit capable rapidement de rapporter les cas de "Yunnan SUD" signalés sur leur territoire. Cette demande concernait les territoires du Yunnan où le système de surveillance renforcée n'avait pas été installé [14].

#### **IV.2. Recueil des données sur le terrain**

La collecte d'informations sur le terrain se présentait de la façon suivante. Pour chaque cas de "Yunnan SUD" ou de "Yunnan SUD cluster" signalé, les cas non fatals, les témoins, les membres de la famille, et les médecins locaux ont été interviewés. Lors de ces entretiens, les activités quotidiennes de la victime, l'exposition aux champignons et à d'autres toxiques ou substances potentiellement toxiques, les signes et les symptômes de ce phénomène étaient passés en revue [14].

Des personnes asymptomatiques du même village et ayant un âge proche des personnes décédées ont été sélectionnées pour la constitution d'un groupe contrôle. Les mêmes questions que celles posées aux personnes interrogées lors d'un cas de "Yunnan SUD" leur ont été posées [14].

Avec l'hypothèse d'une exposition à un champignon toxique, un album photo comportant des images de champignons comestibles, toxiques ou de toxicité totalement inconnue a été constitué et utilisé lors des entretiens sur le terrain [14]. Le but de cette manœuvre était d'aider à déterminer l'exposition aux champignons des personnes touchées par ce syndrome, de leur entourage et des personnes du groupe contrôle.

#### **IV.3. Premières découvertes**

En juillet 2006, lors des premiers cas de "Yunnan SUD" recensés de l'année, les experts de la CFETP ont constaté que deux personnes décédées avaient vraisemblablement mangé le même champignon (**figure 6**). Ce champignon avait été trouvé dans la maison où avait eu lieu un des "Yunnan SUD". Pour le deuxième cas, les membres de la famille avaient admis en avoir mangé. Ces deux événements s'étaient déroulés dans des villages différents et éloignés l'un de l'autre [14].

Dans la province du Yunnan, les villageois avaient pour habitude, lors de la cueillette des champignons, de s'abstenir de manger les champignons les plus emblématiques et de les vendre pour obtenir un maximum d'argent. Selon les habitants, ce champignon-là n'avait pas de valeur commerciale. Il s'agissait d'un petit champignon blanc, d'apparence très fragile qui virait rapidement au brun après être ramassé. Il n'était pas exporté, mais était consommé par les habitants des villages même s'il pouvait être considéré pour certains comme désagréable à manger [1].

Les experts de la CFETP ont eu connaissance que trois ans plus tôt, ce petit champignon avait été cueilli par une personne qui avait succombé peu de temps après d'une mort subite. L'équipe locale du Yunnan menée par Huang Wen-li avait alors recueilli plusieurs spécimens et les avait administrés par voie orale en petits morceaux à des souris. L'expérience avait donné un résultat négatif. Les souris n'avaient eu aucun symptôme. Pour être sûr d'éliminer définitivement la piste de ce petit champignon, de nouveaux tests ont été réalisés. Cette fois-ci, des toxicologues du CDC avaient collecté et ramené des spécimens à Pékin pour les tester sur des souris. Les résultats s'étaient révélés de nouveau négatifs. Aucun effet n'avait été observé [1].

En 2007, les soupçons contre ce petit champignon blanc sont réapparus. Lors de deux nouveaux cas de "Yunnan SUD", les enquêteurs ont montré des photos du « petit champignon blanc » à des membres de la famille et des voisins de personnes décédées du syndrome. Ceux-ci ont confirmé que les personnes décédées l'avaient bien mangé [1].

Les experts de la CFETP se sont alors interrogés sur la pertinence des différents tests toxicologiques effectués précédemment avec ce champignon sur les souris. En effet, il était possible que ce champignon ait pu être mangé par certains sans problème du fait peut-être de la faible teneur en poison du champignon, mais ait pu être fatal aux personnes qui en avaient mangé beaucoup ou qui souffraient déjà d'une pathologie.

#### **IV.4. *Trogia venenata* (Zhu L.Yang, Y.C.Li & L.P.Tang)**

##### **IV.4.1. "Little white mushroom"**

Ce champignon inconnu était communément appelé par les scientifiques, "little white mushroom" ou "nail-like mushroom", du fait de son apparence. Les experts ont donc décidé

de l'analyser en détail en raison de sa possible implication dans le "Yunnan Sudden Death Syndrome". Plusieurs spécimens ont été collectés à travers la province du Yunnan et étudiés à l'institut de botanique de Kunming. Ce champignon n'appartenait à aucune espèce déjà décrite.

**Figure 6. Photos du "little white mushroom"**



D'après *Trogia venenata* (Agaricales), a novel poisonous species which has caused hundreds of deaths in southwestern China [32].



D'après Will a midsummer's nightmare return? [1].

Ce champignon est une espèce commune, saprophyte qui pousse en groupes ou de façon dispersée sur les souches, les troncs en décomposition et les branches. On le retrouve dans les forêts subtropicales de feuillus ou mixtes dominées par les fagacées, les théacées et les pinacées. Il est retrouvé pendant la saison des pluies dans les zones montagneuses du nord-ouest, du centre et du sud-ouest de la province du Yunnan de 1 700 à 3 000 mètres d'altitude [32].

Le taxonomiste, Yang Zhu-liang a montré qu'il s'agissait d'un champignon appartenant à un nouveau taxon du genre *Trogia*. Le genre *Trogia* contient une vingtaine d'espèces qui sont essentiellement retrouvés dans les régions tropicales ou subtropicales du monde. Ce genre fait parti de l'ordre des *Agaricales* et de la famille des *Marasmiacées*. Ce champignon est donc une nouvelle espèce qui a été dénommé *Trogia venenata* (Zhu L.Yang, Y.C.Li & L.P.Tang (2012)) [32].

#### IV.4.2. Analyses phylogénétiques

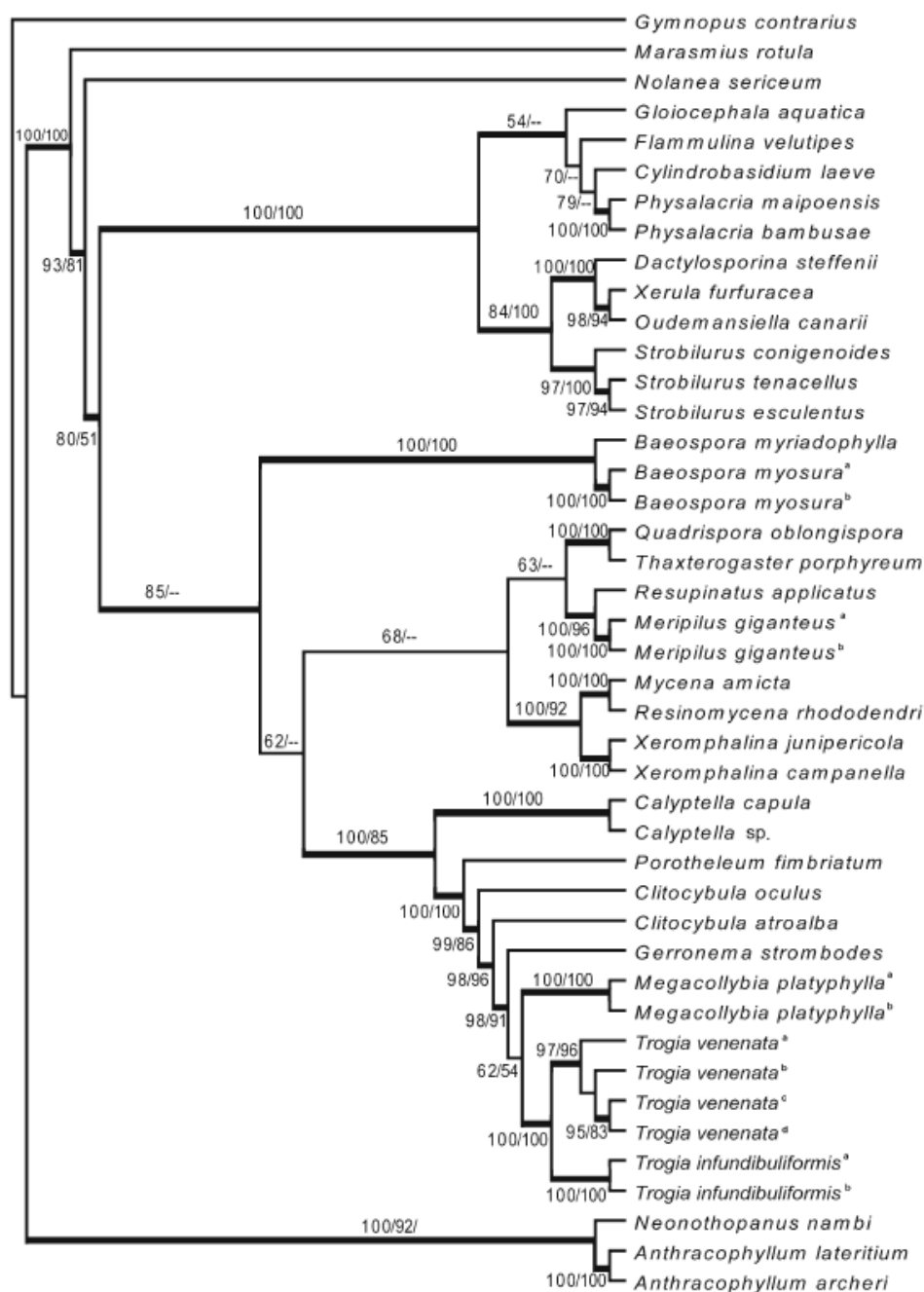
Les analyses phylogénétiques ont permis de classer *Trogia venenata* parmi d'autres espèces provenant de l'ordre des *Agaricales*. L'objectif était de se rendre compte des degrés de parenté de ce champignon avec des espèces vraisemblablement proches et de comprendre leur histoire évolutive.

Les analyses phylogénétiques ont été réalisées à partir de l'extraction, de l'amplification et du séquençage de séquences d'ADN provenant du génome de *Trogia venenata* :

- Domaine terminal 5' du gène nucléaire codant pour l'ARN de la grande sous-unité ribosomale (nLSU-ADNr) ;
- Régions d'ADN ribosomique non fonctionnels, ITS (internal transcribed spacer).

Les séquences d'ADN de *Trogia venenata* ont été comparées aux mêmes séquences d'ADN des autres espèces de champignons faisant partie du même ordre. L'étude des données recueillies a permis avec l'aide de trois méthodes d'analyses différentes de construire un arbre phylogénétique (**figure 7**).

**Figure 7. Arbre phylogénétique résultant de l'analyse des séquences d'ADN**



D'après *Trogia venenata* (Agaricales), a novel poisonous species which has caused hundreds of deaths in southwestern China [32].

Les résultats ont suggéré que *Trogia venenata* et *Trogia infundibuliformis* (Berk. & Broome) étaient des espèces étroitement apparentées. En comparant les séquences d'ADN, seulement six paires de bases différentes étaient présentes entre les deux taxons dans la région nLSU-ADNr, ce qui en fait une zone très conservatrice dans le genre *Trogia*. Dans les régions ITS, 26-27 paires de bases différentes ont été détectées. Ces deux espèces sont proches du genre

*Megacollybia*, qui pousse dans les zones tempérés à froides : Europe, Scandinavie, Russie centrale et occidentale [32].

#### **IV.4.3. Caractéristiques morphologiques**

Ce champignon est de forme "pleurotoïde". Il dispose d'un chapeau de un à six centimètres de longueur et de largeur, flabelliforme à pétaloïde, glabre ou presque. Ce chapeau est de couleur rose pâle à blanc cassé, subtranslucide, devenant brunâtre à maturité. Il possède une marge ondulée et des stries translucides comprenant parfois des fissiles radiales. Son épaisseur est de 0,5 à 1,5 millimètres. Sa chair est blanc cassé à rose pâle, souple et résistante. Les lamelles de ce champignon sont décurrentes, étroites à très étroites, de 0,5 à un millimètre de hauteur. Elles sont de couleur rosâtre à blanchâtre, subdistantes à distantes, et parfois ramifiées. Les lamellules sont atténuées. Le pied est subcylindrique, finement pubescent à subglabre, de couleur rosâtre, blanchâtre à brun, avec parfois une base discoïde, et souvent avec un mycélium blanc. Sa chair est fibreuse et dure. Les spores sont blanches. L'odeur de ce champignon est sans particularité. Beaucoup de caractères morphologiques sont partagés avec *Trogia infundibuliformis* [32].

#### **IV.4.4. Recommandations spécifiques à l'égard de *Trogia venenata***

Pour Shi Wu-Xiang, épidémiologiste à l'université de Dali, les résultats négatifs lors des tests de toxicité effectués en 2006, pouvaient s'expliquer par le fait que les souris n'avaient peut être pas consommé suffisamment de champignons frais pour montrer un effet. Il était important de refaire ces tests pour en être sûr. L'été suivant, en 2008, les experts de la CFETP ont demandé à Liu Jikai, scientifique à l'institut de botanique de Kunming de préparer des extraits à partir de ce champignon. La première fois que Liu Jikai a regardé ce petit champignon blanc, il ne croyait pas du tout qu'il puisse être toxique. Selon ces premières impressions, ce champignon lui semblait totalement inoffensif [1].

Les préparations ont été envoyées dans les laboratoires de l'institut des sciences animales de Pékin pour y être testées. Ces préparations ont été administrées à des souris. Le résultat a été sans appel. Tous les animaux sont morts lors des tests [1].

Avec cette nouvelle information, les experts de la CFETP aidés de plusieurs institutions de santé de la province ont continué d'avertir les villages de la nécessité de faire attention à ne pas manger de champignons inconnus comme ils le faisaient depuis fin 2005. Mais en 2008, pour la première fois, ces avertissements concernaient directe *Trogia venenata*. Les experts utilisaient les noms locaux donnés à ce champignon et sa description afin de faire passer le message.

#### **IV.5. Résultats de la surveillance renforcée**

##### **IV.5.1. Recensement des victimes**

Le système de surveillance renforcée a été mené au cours des mois de juin à septembre durant trois ans, de l'année 2006 à 2009. Un total de 50 victimes (personnes touchées par le "Yunnan Sudden Death Syndrome") a été dénombré (**tableau I**). Trente-trois personnes en sont mortes ("Yunnan SUD"), tandis que 17 ont survécu à ce syndrome (cas non fatals). Ces incidents ont été répertoriés dans 21 villages de 11 comtés différents [14].

En se conformant aux définitions établies précédemment, sept "Yunnan SUD clusters" correspondant à 18 cas de "Yunnan SUD" et 13 cas non fatals du "Yunnan Sudden Death Syndrome" ont été recensés. Ces clusters avaient été signalés dans huit villages différents (un des clusters concernant deux villages). Une population de 72 personnes correspondant aux victimes du syndrome et aux personnes vivant sous le même toit, était impliquée dans ces clusters [14].

Quinze cas uniques de "Yunnan SUD" ont aussi été observés parmi 14 villages de neuf comtés différents. Pour un de ces villages, celui-ci a signalé sur deux années différentes un cas de "Yunnan SUD". Quatre cas non fatals accompagnaient ces 15 décès [14].

**Tableau I. Evénements provenant du "Yunnan Sudden Death Syndrome" recensés lors de la surveillance de 2006 à 2009**

		Total
"Yunnan SUD cluster"	Evénements	7
	Villages impliqués	8
	"Yunnan SUD"	18
	Cas non fatals suspectés	13
	Personnes impliquées	72
"Yunnan SUD" unique	Evénements	15
	Villages impliqués	14
	"Yunnan SUD"	15
	Cas non fatals suspectés	4

D'après Clusters of sudden unexplained death associated with the mushroom, *Trogia venenata*, in rural Yunnan Province, China [14].

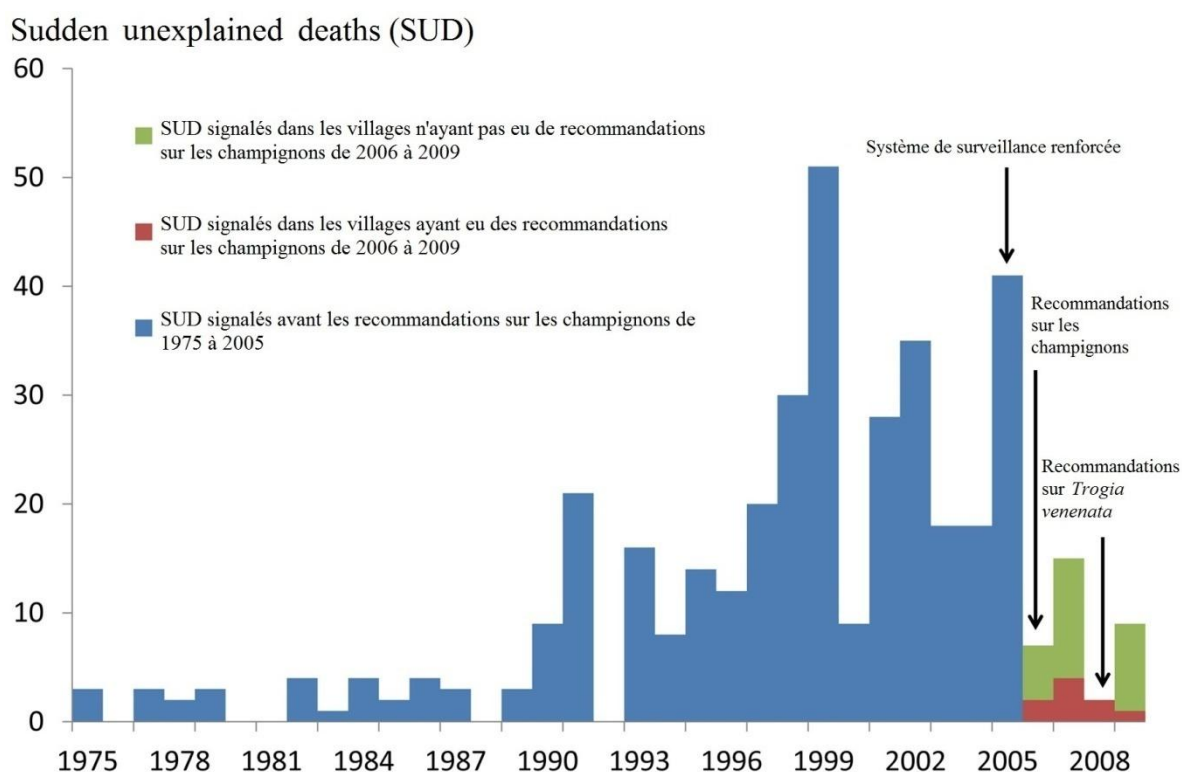
#### **IV.5.2. Effets de l'avertissement sur les "Yunnan SUD"**

Sur les 33 cas de "Yunnan SUD" recensés pendant le programme de surveillance renforcée, 24 décès provenaient de villages qui n'avaient pas rapporté de cas avant 2006 [14]. Ces villages n'avaient pas reçu d'avertissements concernant le fait d'éviter de ramasser et de manger des champignons non connus. Dans les villages ayant bénéficié des recommandations seulement neuf décès ont été signalés.

En comparaison par rapport à une même durée de temps (trois ans), 121 cas de "Yunnan SUD" avaient été recensés de 2002 à 2005 [14]. De 2006 à 2009, sur le nombre de cas recensés, cela représentait une baisse assez spectaculaire de 73 % (**figure 8**).



**Figure 8. Graphique représentant le nombre de "Yunnan SUD" recensés de façon annuelle de 1975 à 2009**



D'après Clusters of sudden unexplained death associated with the mushroom, *Trogia venenata*, in rural Yunnan Province, China [14].

D'après le graphique (**figure 8**), depuis 1975, plus de 400 morts ont été attribuées au "Yunnan Sudden Death Syndrome". On constate que les décès augmentent progressivement d'année en année au début de la découverte de cette affaire. A partir des années 1990 et jusqu'à 2005, c'est une vingtaine de morts que l'on constate en moyenne chaque année. En 2006, le nombre de décès subit brutalement une baisse très importante. Les années suivantes, le faible nombre de décès se maintient et tend même à partir de 2008 à se rapprocher de zéro.

Un évènement s'était donc déroulé dans les villages et avait provoqué une soudaine diminution du nombre de décès du "Yunnan Sudden Death Syndrome". La seule hypothèse qui coïncidait à tout cela, c'était les recommandations que les experts avaient effectuées auprès des villageois sur la nécessité de ne pas manger de champignons inconnus.

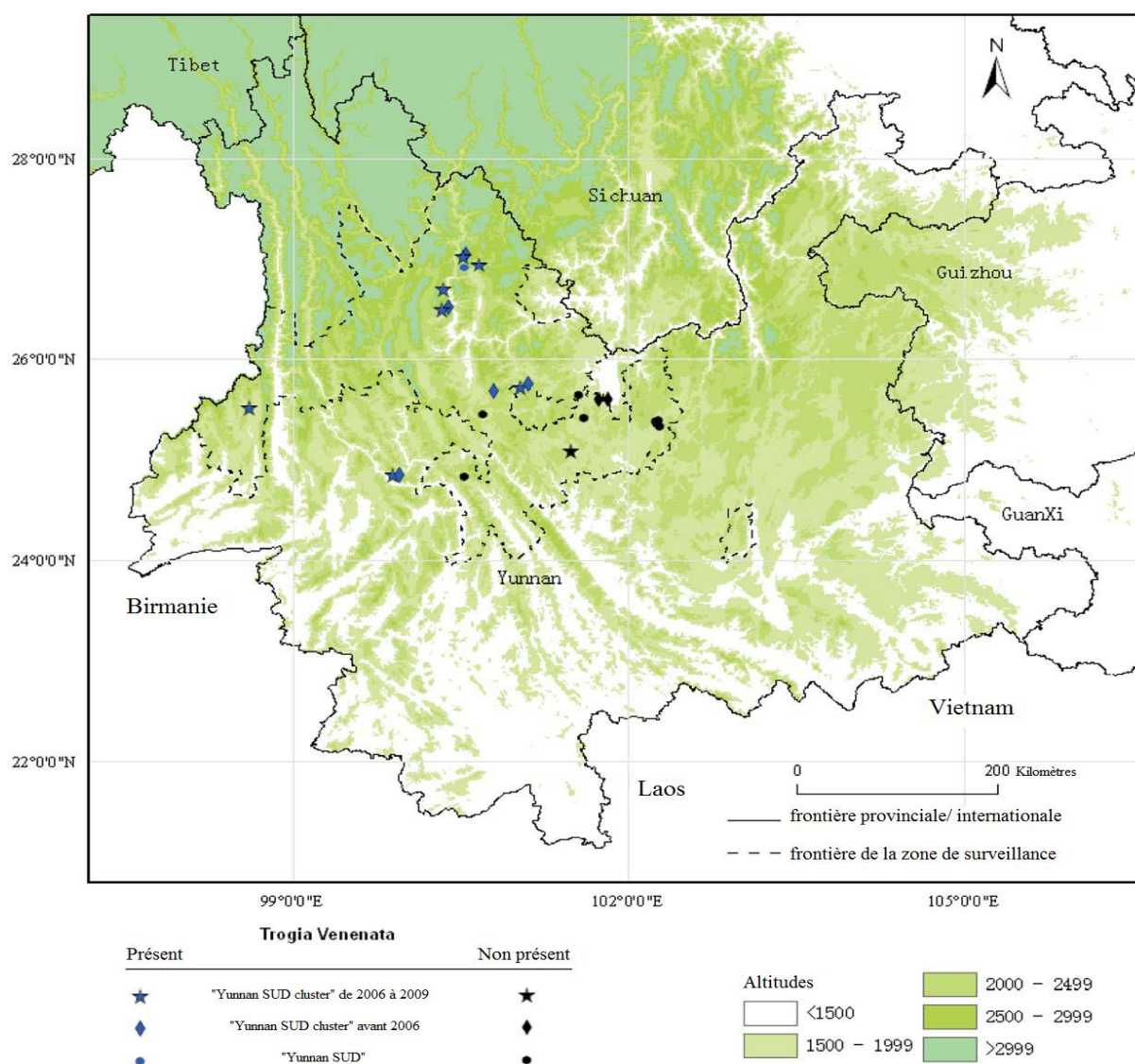
L'avertissement plus spécifique sur *Trogia venenata* donné à partir de 2008 abaissait encore un peu plus ce nombre de décès. D'ailleurs en très grande majorité les nouveaux cas de

"Yunnan SUD" recensés à partir de 2006, se situaient dans les villages n'ayant jamais eu au moment des décès, ces recommandations. Il ne faisait plus aucun doute que *Trogia venenata* était lié au "Yunnan Sudden Death Syndrome".

#### IV.5.3. Présence de *Trogia venenata* lors des "Yunnan SUD"

La présence de ce champignon a été recherchée dans les lieux où des cas de "Yunnan SUD" s'étaient produits.

**Figure 9. Carte du Yunnan répertoriant les lieux de certains "Yunnan SUD" et indiquant la présence ou non de *Trogia venenata* dans ces incidents**



D'après Clusters of sudden unexplained death associated with the mushroom, *Trogia venenata*, in rural Yunnan Province, China [14].

En grande majorité, les lieux des cas de "Yunnan SUD" répertoriés sur la carte étaient situés dans la zone de surveillance, s'étendant du nord, nord-ouest jusqu'au centre de la province. Tous les villages touchés étaient en zone montagneuse (**figure 9**).

Un programme de reconnaissance de *Trogia venenata* a été lancé par les experts de la CFETP dans certains villages où le "Yunnan Sudden Death Syndrome" avait fait des victimes et dans certains villages proches de ces événements de 1975 à 2009 [14] :

- 61 villages qui avaient recensé des "Yunnan SUD clusters" ;
- 18 villages qui avaient signalé un seul cas de "Yunnan SUD" ;
- 15 villages qui n'avaient déclaré aucun "Yunnan SUD", mais qui étaient des villages proches de ceux touchés.

Sur le terrain, les experts ont montré des photos de ce champignon aux habitants des villages. *Trogia venenata* a été retrouvé dans près de 46 des 61 villages où des "Yunnan SUD clusters" ont été rapportés. Le champignon était aussi présent dans trois des 18 villages ayant eu un seul recensement de cas de "Yunnan SUD" et dans cinq des 15 villages qui n'avaient pas eu de cas recensé de "Yunnan SUD". A certains moments des personnes répondaient même : « Oui, nous en avons mangé, mais nous pensions qu'il était bon » [14].

L'exposition à *Trogia venenata* a aussi été étudiée lors de chaque incident lié au "Yunnan Sudden Death Syndrome" pendant la période de surveillance renforcée (**tableau II**).

**Tableau II. Exposition à *Trogia venenata* pour les différents événements provenant du "Yunnan Sudden Death Syndrome" recensés de 2006 à 2009**

		<i>Trogia venenata</i>	
		Total	Présence
"Yunnan SUD cluster"	Evénements	7	6
	Villages impliqués	8	7
	"Yunnan SUD"	18	16
	Cas non fatals suspectés	13	13
"Yunnan SUD" unique	Evénements	15	5
	Villages impliqués	14	5
	"Yunnan SUD"	15	5
	Cas non fatals suspectés	4	4

D'après Clusters of sudden unexplained death associated with the mushroom, *Trogia venenata*, in rural Yunnan Province, China [14].

Pour les "Yunnan SUD clusters", six des sept clusters impliquant sept villages avaient été exposés à *Trogia venenata*. Un seul des sept villages, avait eu déjà avant 2006 un cas de "Yunnan SUD" et avait déjà été mis en garde sur les champignons. Les six autres villages n'avaient pas reçu l'avertissement des experts de la CFETP.

Les six clusters s'étaient déroulés dans sept villages représentant une population de 1076 habitants. 16 décès et 13 cas non fatals s'étaient produits parmi 13 ménages. Au total, 69 personnes correspondant aux victimes de ce syndrome ainsi que les personnes vivant sous le même toit, étaient impliquées dans ces incidents. Douze des 13 ménages avaient été exposés à *Trogia venenata* ; dans le dernier, non exposé, un seul cas non fatal avait été recensé. La présence éventuelle d'une autre étiologie toxique a été recherchée. Aucune toxine potentielle provenant de pesticides, raticides, produits chimiques, drogues et autres plantes sauvages, farines de maïs fermentées, grains moisissus n'a été retrouvée que ce soient dans les ménages touchés par le "Yunnan Sudden Death Syndrome" comme dans les ménages indemnes [14].

Les experts ont interrogé les habitants (témoins, membres de la famille, cas non fatals,...) sur la consommation ou non de *Trogia venenata* chez les victimes du "Yunnan Sudden Death Syndrome" (**tableau III**).

**Tableau III. Consommation de *Trogia venenata* pour les différents événements provenant du "Yunnan Sudden Death Syndrome" recensés de 2006 à 2009**

		<i>Trogia venenata</i>	
		Total	Consommé
"Yunnan SUD cluster"	Evénements	7	5
	Villages impliqués	8	6
	"Yunnan SUD"	18	9
	Cas non fatals suspectés	13	10
"Yunnan SUD" unique	Evénements	15	0
	Villages impliqués	14	0
	"Yunnan SUD"	15	0
	Cas non fatals suspectés	4	0

D'après Clusters of sudden unexplained death associated with the mushroom, *Trogia venenata*, in rural Yunnan Province, China [14].

Au sein de cinq clusters impliquant six villages de la région, des personnes interrogées ont déclaré que certaines victimes avaient bien mangé ce champignon. Ces cinq clusters représentaient une population de 59 personnes (victimes du Yunnan Sudden Death Syndrome ainsi que les personnes vivant sous le même toit) [14] :

- 30 personnes avaient mangé ce champignon, 19 d'entre eux avaient développé le syndrome, et neuf personnes étaient décédées.
- 29 personnes n'avaient pas mangé ce champignon, mais étrangement cinq personnes avaient quand même développé des signes cliniques, et trois étaient décédées.

En résumé, toutes les données recueillies et les recommandations des scientifiques sur le terrain ont permis de démontrer une association entre le "Yunnan Sudden Death Syndrome" et la consommation de *Trogia venenata*. Cette constatation s'appuyait notamment par la présence fréquente de *Trogia venenata* retrouvé dans les villages ayant subi des "Yunnan SUD clusters" ou aux alentours. La présence de *Trogia venenata* était un peu moins fréquente dans les villages n'ayant enregistré qu'un unique cas de "Yunnan SUD". Entre les ménages touchés par le "Yunnan Sudden Death Syndrome" et les ménages contrôle du même village, aucune différence d'exposition à un toxique ou autres avaient été constatée. Seule différence, le pourcentage d'exposition à *Trogia venenata* était beaucoup plus important chez les

ménages touchés par le syndrome. Mais surtout l'argument de poids qui confirmait ce lien correspondait à la diminution du nombre de décès liés au "Yunnan Sudden Death Syndrome" à partir de 2006 provenant directement des avertissements donnés aux habitants à ne pas manger de champignons inconnus, puis *Trogia venenata*. D'ailleurs les nouveaux cas qui se déclaraient étaient issus en général de villages n'ayant jamais eu ces recommandations.

A noter que dans cette enquête, des cas de mort subite d'une autre étiologie ("bruit de fond") ont pu avoir été enregistrés comme des cas de "Yunnan SUD", plus particulièrement parmi les cas uniques signalés.

Dans certains cas, le fait d'avoir consommé *Trogia venenata* a parfois pu être caché aux chercheurs, surtout dans les villages qui avaient pourtant reçu des instructions précises à l'encontre des champignons inconnus. Dans ces villages, admettre avoir consommé *Trogia venenata*, c'était aussi admettre le non-respect des avertissements dispensés par les experts de la CFETP.

La surveillance intensive a continué en 2010 et 2011 pendant la saison des pluies avec les avertissements délivrés aux villageois. Seulement trois nouveaux cas de "Yunnan SUD" ont été recensés sans retrouver d'exposition à *Trogia venenata*. Aucun cluster n'a été signalé [14].

## **IV.6. Caractéristiques de la maladie et de la mort associées à *Trogia venenata***

### **IV.6.1. Recueil des symptômes**

Le délai médian entre la dernière consommation du champignon et le décès constaté chez les "Yunnan SUD" répertoriés pendant la période de surveillance renforcée était de quatre jours (avec des extrêmes de 16 heures à 15 jours). Treize cas de "Yunnan SUD" dont l'exposition au *Trogia venenata* était confirmée, ont été plus particulièrement étudiés (**tableau IV**) [14].

Douze personnes étaient auparavant en bonne santé ; la treizième se plaignait de fatigue et de légers vertiges de façon chronique. Une personne est morte pendant son sommeil alors que les autres ont perdu conscience pendant leurs activités quotidiennes. Le décès est survenu pour certains dans les 10 minutes et pour d'autres, dans la journée. Dix personnes vivant sous le même toit qu'un cas de "Yunnan SUD", ou liées de manière proche à un ménage touché par

un de ces cas et ayant été exposées à ce champignon, ont également présenté de façon transitoire de légers symptômes.

**Tableau IV. Symptômes observés parmi 13 cas de "Yunnan SUD" et 10 cas non fatals qui avaient consommé *Trogia venenata* durant la période de surveillance (2006 à 2009)**

Symptômes	Nombre	
	Cas non fatals	"Yunnan SUD"
Palpitation	8	2
Vertige	6	3
Détresse respiratoire	6	0
Essoufflement	4	2
Douleur abdominale	5	6
Syncope ou perte temporaire de conscience	4	8
Céphalée	5	3
Toux	4	0
Vomissement	4	4
Mal de gorge	3	3
Convulsion	1	3
Douleur thoracique	2	3
Fatigue	1	3
Engourdissements des mains et des pieds	1	1
Douleur à la nuque et aux épaules	1	3
Coma	0	6
Dyspnée	0	1
Nausée	0	1
Diarrhée	0	1

D'après Clusters of sudden unexplained death associated with the mushroom, *Trogia venenata*, in rural Yunnan Province, China [14].

Les symptômes recensés après la consommation de *Troglodytes venenata* étaient très variés, que ce soient parmi les personnes décédées ou parmi les cas non fatals. Pour les cas de "Yunnan SUD", des signes digestifs, des palpitations et des vertiges pouvaient survenir avant la mort. Cependant, les experts de la CFETP ont constaté que ces personnes sont restées en grande majorité asymptomatiques avant de perdre conscience et de mourir. Quand des symptômes étaient présents, ils étaient souvent légers et transitoires, pas vraiment spécifiques. Chez les cas non fatals, des palpitations, des vertiges et des détresses respiratoires ont été les signes les plus fréquemment observés par rapport aux personnes décédées.

A noter, qu'il semble exister une différence dans la symptomatologie entre les cas non fatals et les cas de "Yunnan SUD" recensés. Cela peut s'expliquer par le fait que les symptômes des "Yunnan SUD" ont été rapportés par les témoins oculaires et les membres de la famille. Les personnes décédées ont donc pu omettre de se plaindre de certains symptômes qu'ils ressentaient avant de perdre conscience. A l'inverse chez les cas non fatals, le recensement des signes cliniques a pu être plus complet car il a été obtenu directement auprès de ces personnes.

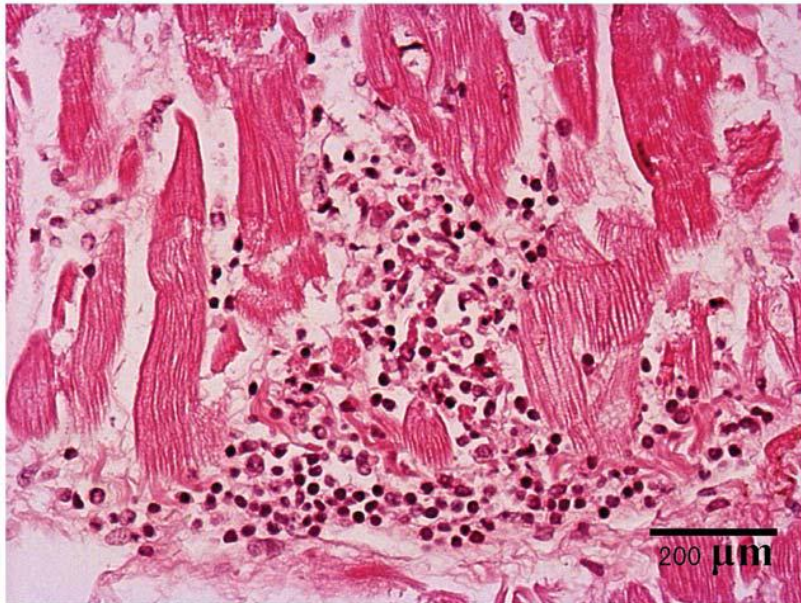
#### **IV.6.2. Autopsie des "Yunnan SUD"**

Malgré des efforts pour arriver le plus tôt possible sur le lieu des incidents, il était toujours trop tard pour effectuer des tests cliniques et collecter des échantillons biologiques avant le décès des personnes touchées par le "Yunnan Sudden Death Syndrome".

Le recueil de données provenant des personnes déjà décédées n'a pas non plus été simple car la sépulture est réalisée souvent très rapidement dans ces villages. Les chercheurs prévenus souvent trop tard d'un décès lié au "Yunnan Sudden Death Syndrome", ne pouvaient demander la réalisation d'une autopsie. Toutefois, quatre autopsies ont pu quand même être réalisées. Des échantillons post-mortem ont été récupérés, mais du fait de tabous culturels dans ces régions, le recueil n'a pas inclus le cerveau. L'exposition de ces quatre personnes à *Troglodytes venenata* avait été confirmée [14].



**Figure 10. Photo de la coupe du muscle cardiaque du ventricule droit d'un cas de "Yunnan SUD"**



D'après Clusters of sudden unexplained death associated with the mushroom, *Trogia venenata*, in rural Yunnan Province, China [14].

Au niveau microscopique, ces quatre personnes présentaient des désorganisations ou une nécrose focale des fibres musculaires cardiaques, avec des foyers d'infiltrats lymphocytaires (**figure 10**) [14]. Malheureusement le très petit nombre d'autopsies effectuées ne permettaient pas de tirer des conclusions importantes.

D'autres lésions aiguës ont été observées : infiltration lymphocytaire du foie chez trois personnes, œdème pulmonaire chez deux personnes, nécrose tubulaire rénale aiguë, nécrose hépatocytaire et congestion du foie, du poumon et de la rate chez une personne. Une pathologie sous-jacente a été signalé chez certaines de ces personnes : dysplasie ventriculaire droite arythmogène, foramen ovale perméable et sténose de 75% de l'artère du nœud auriculo-ventriculaire. Les muscles squelettiques n'ont pas été examinés [14].

#### **IV.6.3. Collectes d'échantillons biologiques**

Des échantillons de sang provenant de cas non fatals et des habitants du même village faisant partie du groupe contrôle ont été collectés lorsque qu'un cas de "Yunnan SUD" était observé. Les experts de la CFETP soupçonnant une toxicité cardiaque, des marqueurs spécifiques ont

été étudiés en même temps qu'un large éventail d'autres marqueurs biologiques standards. Pour le recueil des échantillons biologiques, le médecin du village expliquait la procédure et les risques au villageois dans la langue locale. Le consentement était recueilli par signature pour les personnes ayant un minimum d'alphabétisation et pour les autres grâce à leur empreinte digitale.

La comparaison des résultats des analyses des échantillons de sang entre les cas non fatals et les personnes du village faisant partie du groupe contrôle ont révélé un petit nombre de différences mais malheureusement sans apporter réellement d'informations capitales [14] :

- La créatine kinase, son isoenzyme MB, la myoglobine, et les ASAT étaient augmentés de 1,6 à 3,8 fois plus que ceux du groupe contrôle. La différence était statistiquement significative seulement pour les ASAT.
- Les ALAT et d'autres indicateurs de la fonction hépatique n'avaient pas grandement varié.
- Chez les cas non fatals, les protéines sériques (protéines totales, albumine, globuline) étaient diminuées par rapport au groupe contrôle.
- Le sodium sérique était plus élevé (moyenne = 143,3 mmol/L) que dans le groupe contrôle (moyenne = 140,2 mmol/L), mais aucune hypernatrémie n'a été constatée.
- Il n'y avait pas de différences ou d'anomalies au niveau du potassium sérique.
- Une hypoglycémie avait été signalée dans deux cas non fatals (3,31 et 3,65 mmol/L).

Ces données biologiques recueillies lors d'expositions à *Trogia venenata* ont été bien maigres. Cela a pourtant renforcé l'idée des experts de la CFETP que ce champignon possédait un syndrome assez spécifique et encore inconnu par rapport à ceux que l'on connaissait déjà avec d'autres champignons. Les syndromes d'intoxications fatales par champignons se caractérisent en général par une aggravation de l'état de santé un ou plusieurs jours avant le décès. Lors des cas de "Yunnan SUD", les personnes étaient bien souvent asymptomatiques ou pouvaient présenter de légers symptômes juste avant de perdre conscience et de décéder.

#### **IV.7. Exposition de l'animal à *Trogia venenata***

De nouveaux tests toxicologiques ont été réalisés en laboratoire sur des souris. Les scientifiques voulaient essayer de modéliser l'exposition à *Trogia venenata* chez l'animal afin d'obtenir des caractéristiques sur le syndrome d'intoxication par ce champignon.

En juillet 2009, plusieurs spécimens de *Trogia venenata* ont été récoltés dans le Tengchong, comté de la province du Yunnan, près d'un village touché en 2006 par le "Yunnan Sudden Death Syndrome". L'identification de l'échantillon a été réalisée par le professeur Zhu-Liang Yang, taxonomiste de l'institut de botanique de Kunming. En même temps, un autre champignon, *Laccaria vinaceavellanea* (Hongo), comestible, a été ramassé dans ces mêmes lieux. Les scientifiques ont ensuite réalisé une extraction alcoolique pour obtenir un extrait des deux espèces.

Des souris ont été pesées et réparties en plusieurs groupes. Une seringue de gavage a permis l'administration d'une solution aqueuse contenant 100 mg d'extrait par millilitre. Les doses d'exposition ont été établies à partir du poids des souris et exprimées en milligrammes par kilogramme (mg/kg) de poids corporel.

#### **IV.7.1. Toxicité aiguë**

Un premier test a été effectué pour déterminer la toxicité aiguë de *Trogia venenata*. Les souris ont été réparties au hasard en deux groupes de 10 souris (cinq mâles et cinq femelles). Chaque souris du premier groupe a reçu une dose de 3 500 mg d'extrait de *Trogia venenata* par kg alors que le deuxième groupe a reçu une dose de 3 500 mg d'extrait de *Laccaria vinaceoavellanea* par kg. Les souris qui avaient survécu cinq heures après la première dose ont reçu une deuxième dose du même extrait. Les chercheurs ont observé l'activité générale et les signes de toxicité jusqu'à la mort de la souris ou bien pendant sept jours chez les survivants.

Après exposition à l'extrait de *Trogia venenata*, les dix souris ont développé des signes de toxicité 20 à 115 minutes après l'administration de la dose (30 minutes en moyenne). L'activité générale des souris a progressivement diminué jusqu'à l'apparition des symptômes suivants : tremblements (40 %), convulsions intermittentes (20 %), tachypnée (10 %) ou hypopnée (10 %). Dans les deux à trois heures après l'administration, sept des 10 souris exposées à *Trogia venenata* sont mortes. Après absorption de la seconde dose, les trois dernières souris sont mortes respectivement six heures, six à sept heures et 23 heures après l'exposition initiale. Dans le groupe contrôle, les dix souris ont reçu la deuxième dose

d'extrait de *Laccaria vinaceoavellanea* et ont survécu pendant les sept jours de la période d'observation. Aucun signe de toxicité n'a été décelé chez ces animaux [33].

Les résultats ont donc montré pour ce test une différence statistiquement significative entre le groupe exposé à *Trogia venenata* et celui exposé à *Laccaria vinaceoavellanea* à la fois sur la présence des signes de toxicité et sur la mortalité, démontrant la toxicité aiguë de *Trogia venenata*.

#### **IV.7.2. Dose létale médiane (DL50)**

Dans un deuxième temps, les chercheurs ont voulu estimer la DL 50 de l'extrait (dose d'extrait de *Trogia venenata* nécessaire pour obtenir la mort de 50 % des souris). Cinq groupes de quatre souris ont été constitués et exposés à des doses d'extrait de *Trogia venenata* de 3 000 mg/kg, 2 500 mg/kg, 2 000 mg/kg, 1 500 mg/kg ou 500 mg/kg.

Toutes les souris des groupes exposés à des doses de 1 500 à 3 000 mg/kg d'extrait de *Trogia venenata* ont développé des signes de toxicité. En général, les souris atteintes ont d'abord réduit leur activité spontanée avant de montrer une inactivité totale (75 %). Les signes observés étaient des difficultés respiratoires (38 %), des convulsions (19 %), des tremblements et tachypnée (13 %), et des secousses intermittentes (6 %). Le délai moyen entre l'administration et l'apparition des premiers signes de toxicité était de 24 minutes (avec des extrêmes de cinq à 41 minutes). La mort est survenue chez toutes les souris des quatre groupes ayant reçu les quatre plus fortes doses d'extrait de *Trogia venenata* (1 500 à 3 000 mg/kg). Toutes les souris du groupe ayant reçu la plus faible dose (500 mg/kg) ont survécu et n'ont présenté aucun signe pendant les sept jours de la période d'observation (**tableau V**) [33].

**Tableau V. Mortalité des souris exposées à l'extrait de *Trogia venenata* en fonction de la dose d'extrait**

Dose d'extrait en mg/kg	Souris		Temps entre l'exposition et la mort en heures			Quantité correspondante de champignons frais en grammes	
	Exposés	Mortes	Moyenne	Minimum	Maximum	Souris	Humains
3 000	4	4	2,4	2,2	3,0	2,21	856
2 500	4	4	3,7	3,2	4,4	1,84	713
2 000	4	4	3,3	2,6	3,8	1,47	571
1 500	4	4	3,3	3,2	4,4	1,10	428
500	4	0	-	-	-	0,37	143

D'après Hypoglycemia and death in mice following experimental exposure to an extract of *Trogia venenata* mushrooms [33].

Les 16 souris sont mortes entre 2,2 à 4,4 heures après l'exposition. Le temps de survie était statistiquement plus court dans le groupe de souris ayant reçu une dose de 3 000 mg/kg que dans les trois autres groupes.

Les chercheurs ont essayé ensuite d'estimer les doses d'exposition chez la souris en quantités de champignons frais et ensuite d'extrapoler à l'homme par l'intermédiaire de calculs assez hasardeux. D'après les résultats, les doses d'exposition exprimées en quantités de champignons frais correspondaient à un intervalle de 370 mg à 2 210 mg. La DL50 se situerait donc entre 370 mg et 1 100 mg de champignons frais. Chez un être humain de 70 kg, les doses d'exposition équivalentes à une alimentation humaine seraient de 143 à 856 g de champignons frais. La DL50 chez l'homme serait comprise entre 143 à 428 g.

#### **IV.7.3. Données biologiques**

Dans un dernier test, des analyses biologiques ont été réalisées après une exposition de souris à des champignons. Trois groupes de vingt animaux ont été constitués, comprenant chacun 10 mâles et 10 femelles. Chaque souris du premier groupe a reçu 2 000 mg/kg d'extrait de *Trogia venenata*. Les souris du deuxième groupe ont reçu 2 000 mg/kg d'extrait de *Laccaria vinaceoavellanea* et le dernier groupe, l'équivalent de 2 000 mg/kg d'eau distillée.

Deux heures après l'administration, des échantillons de sang ont été collectés. Plusieurs marqueurs biologiques ont été analysés : l'alanine aminotransférase, l'aspartate aminotransférase, les protéines totales, l'albumine, la globuline, le rapport albumine-globuline, la phosphatase alcaline, l'urée, l'azote, la créatinine, l'acide urique, le glucose, les lipoprotéines de haute densité, les lipoprotéines de basse densité, les triglycérides, le cholestérol total, la lactate déshydrogénase, le potassium, le sodium, le calcium et le chlore.

Une variation importante de la glycémie a alors été constatée chez les souris ayant été exposées à l'extrait de *Trogia venenata*. Ces souris étaient en profonde hypoglycémie avec une moyenne de 1,63 mmol/L et une médiane de 0,66 mmol/L. Les chercheurs ont aussi observé une relation inverse et significative entre le glucose et les triglycérides, ceux-ci étant légèrement augmentés. Aucun dysfonctionnement du foie ou des reins n'a été observé [33].

En résumé, lors de l'exposition à un extrait de *Trogia venenata*, les souris ont développé des signes de toxicité et la plupart d'entre elles en sont mortes. La toxicité aiguë et mortelle de cet extrait de *Trogia venenata* chez la souris ne faisait aucun doute. Cette toxicité a été constatée à partir d'une dose de 1 500 mg/kg à laquelle tous les sujets sont morts, alors qu'à la dose inférieure (500 mg/kg) aucun signe n'avait été observé. Le seuil entre dose non toxique et dose mortelle semblait être relativement étroit.

Au niveau biologique, la seule anomalie importante constatée chez la souris était une hypoglycémie profonde (glycémie médiane = 0,66 mmol/L). Il était possible que cette hypoglycémie importante puisse expliquer l'issue fatale des souris. Malheureusement, dans cette étude, il manquait certains marqueurs du métabolisme du glucose et des lipides qui n'ont pas été mesurés.

A noter que le mode d'exposition des souris s'est fait grâce à un extrait concentré de champignon, pour permettre d'administrer des doses uniformes. Les quantités de

champignons auraient été trop importantes, s'il avait fallu nourrir les souris directement avec le champignon frais pour reproduire une consommation humaine.

On doit noter que s'agissant de souris en bonne santé, la toxicité est apparue en l'absence des pathologies sous-jacentes retrouvées parfois au sein des cas humains de "Yunnan SUD".

#### **IV.8. Constituants toxiques de *Trogia venenata***

##### **IV.8.1. Acides aminés toxiques**

Parallèlement à l'expérimentation animale, les chercheurs ont voulu déterminer quels étaient les constituants actifs de ce champignon pouvant provoquer ces manifestations toxiques. Des spécimens récoltés dans le comté de Tengchong ont été utilisés comme matière première. Le but de cette nouvelle étude était de parvenir à isoler les composants toxiques de *Trogia venenata* et à les caractériser.

Les échantillons de champignons ont subi tout d'abord trois extractions successives à l'éthanol, à température ambiante. Les produits obtenus ont été réunis et concentrés à sec sous vide pour l'obtention d'un extrait brut. Cet extrait a été mis en suspension dans de l'eau et de l'acétate d'éthyle. Pour la séparation et la récupération des différents constituants, plusieurs passages, au sein de différents chromatographes (chromatographe liquide à pression moyenne, chromatographe à échange d'ions) ont été nécessaires. Au cours des étapes d'extraction et d'isolation des substances, les tests réalisés sur l'animal ont permis de guider les scientifiques en confirmant le caractère toxique des extraits obtenus [34].

Au final, les scientifiques ont réussi à isoler trois composés toxiques provenant du champignon. Le composé numéro 1 obtenu sous forme de cristaux incolores, a réagi lors de la mise en contact avec la ninhydrine (réagissant avec les acides aminés). La formule moléculaire et sa structure ont été déterminées par spectrométrie de masse et résonance magnétique nucléaire (RMN). Sa configuration a été obtenue en utilisant le pouvoir rotatoire de l'acide aminé. Le composé 1 correspondait à l'acide 2R-amino-4S-hydroxy-5-hexynoïque (**figure 11**). Toutes ces données se sont vérifiées lors de la synthèse de ce composant à partir d'un précurseur.

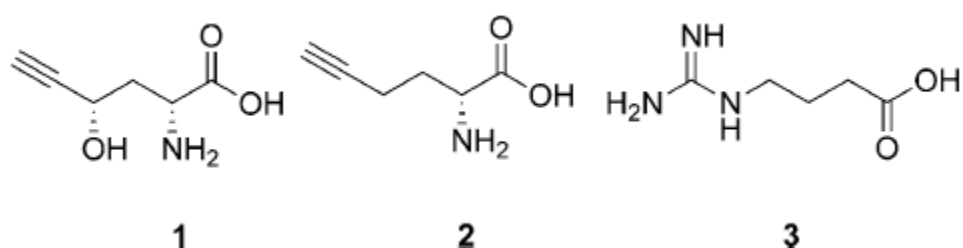
Le composé 2 correspondant à une poudre amorphe blanche a aussi réagi à la ninhydrine.

L'analyse spectroscopique couplée aux données de la littérature a permis de l'identifier comme étant l'acide 2R-amino-5-hexynoïque (**figure 11**).

Les deux premiers composés étaient des acides aminés inhabituels, tandis que le troisième composé était un composé toxique connu. Il s'agissait de l'acide  $\gamma$ -guanidinobutyrique (**figure 11**), dérivé guanidique. Les dérivés guanidiques sont présents de façon endogène au sein du cerveau des mammifères à des concentrations faibles, millimolaire voire nanomolaire. L'acide  $\gamma$ -guanidinobutyrique est synthétisé à partir d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) et de l'arginine grâce à l'activité d'une transamidinase rénale [35].

Chez l'animal (chat, lapin, rat), l'injection intrarachidienne de dérivés guanidiques, dont l'acide  $\gamma$ -guanidinobutyrique, peut induire des crises d'épilepsies et des convulsions tonico-cloniques. Cette neurotoxicité résulte de l'accumulation de ces composés et de l'effet antagoniste qu'ils possèdent sur l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA). Par exemple, l'acide  $\gamma$ -guanidinobutyrique se comporte comme un antagoniste compétitif faible du GABA [35].

**Figure 11. Structures des composés toxiques isolés de *Trogia venenata***



Structure 1 : acide 2R-amino-4S-hydroxy-5-hexynoïque ;

Structure 2 : acide 2R-amino-5-hexynoïque ;

Structure 3 : acide  $\gamma$ -guanidinobutyrique.

D'après Evidence for the Natural Toxins from the Mushroom *Trogia venenata* as a Cause of Sudden Unexpected Death in Yunnan Province, China [34].

Les experts de la CFETP ont collecté le sang post-mortem d'un homme de 27 ans victime du "Yunnan Sudden Death Syndrome" et décédé le 18 août 2009 dans le comté du Xiangyun, au sein de la province du Yunnan. L'analyse de cet échantillon de sang a permis de mettre en évidence la présence d'un des deux acides aminés présents chez *Trogia venenata* : l'acide



2R-amino-4S-hydroxy-5-hexynoïque. Ce constat était la preuve directe que l'homme avait mangé ce champignon avant de mourir [11].

#### **IV.8.2. Expérimentation animale**

L'acide  $\gamma$ -guanidinobutyrique étant connu comme convulsivant, les scientifiques ont concentré leur recherche sur les deux premiers composés, les acides aminés inconnus. Ils ont notamment estimé la DL50 par voie orale chez la souris de 71 mg/kg pour l'acide 2R-amino-4S-hydroxy-5-hexynoïque et de 84 mg/kg pour l'acide 2R-amino-5-hexynoïque. Chez un homme d'environ 60 kg, ces valeurs de DL50 correspondraient à une quantité de 400 g de champignons séchés [34].

Les chercheurs ont exposé des souris à différentes doses des deux acides aminés en solution. Lors de cette expérience, la créatine kinase (CK) a été déterminée chez chacune des souris après trois administrations consécutives par jour. Le para-phénylènediamine a été administré à 70 mg/kg dans un groupe témoin positif. Dans un autre groupe, l'eau a été utilisée comme témoin négatif.

**Tableau VI. Concentrations sériques de créatine kinase (CK) chez la souris après l'administration des acides aminés, de paraphénylènediamine ou d'eau**

Doses d'exposition en mg/kg	Acide 2R-amino-4S-hydroxy-5-hexynoïque			Acide 2R-amino-5-hexynoïque		
	Souris exposés	[CK] (moyenne)	Augmentation relative	Souris exposés	[CK] (moyenne)	Augmentation relative
10	0	-	-	4	460	1,1
20	4	740	1,1	4	460	1,1
40	4	1040	1,5	4	470	1,6
60	4	1080	1,6	0	-	-
Eau	4	680	-	4	410	-
para-phénylène-diamine	4	1250	1,8	4	600	1,5

D'après Evidence for the Natural Toxins from the Mushroom *Trogia venenata* as a Cause of Sudden Unexpected Death in Yunnan Province, China [34].

L'augmentation relative est le rapport entre la valeur de la créatine kinase retrouvée chez la souris lors d'une exposition et la valeur témoin chez la souris qui a reçu de l'eau (valeur d'exposition /valeur de contrôle).

Les résultats montraient des concentrations de CK de 1,1 à 1,6 fois plus élevées chez les souris ayant été exposées avec les acides aminés que par rapport aux souris témoins. Cette augmentation semblait être dose-dépendante (**tableau VI**). Cette élévation de la concentration de CK observée chez l'animal avait aussi été signalée chez des familles où les personnes avaient consommé le champignon [34]. Malheureusement lors des études expérimentales chez la souris, d'autres enzymes (myoglobine, et ASAT) dont la concentration avait parfois été signalée élevée parmi les personnes ayant déjà une concentration de CK élevée, n'ont pas été mesurées.

#### **IV.8.3. *Russula subnigricans* (Hongo)**

Une espèce de champignon, *Russula subnigricans* (Hongo), suspectée depuis longtemps d'être toxique est aussi capable de provoquer chez l'homme, une augmentation de la CK. Des décès ont été constatés après l'ingestion de ce champignon. Il est consommé parfois en raison de la confusion qu'il peut engendrer avec la *Russula nigricans* (Bull.) Fr, espèce commune et comestible.

En 2001, à Taïwan, neuf intoxications ont été signalées. Des signes digestifs (nausées, vomissements et diarrhées) sont apparus chez certaines victimes après l'ingestion d'une soupe contenant des spécimens de *Russula subnigricans*. Deux cas sérieux ont développé une rhabdomyolyse. L'élévation du taux de CK a été observée chez un des cas, tandis que le deuxième souffrait d'insuffisance rénale aiguë, de myocardite, d'œdème pulmonaire, et de tachycardie ventriculaire. La rhabdomyolyse va entraîner chez la personne des raideurs musculaires importantes et douloureuses. Dans les cas sévères, lorsque l'atteinte musculaire ne touche pas seulement les muscles striés et se situe aussi au niveau du muscle cardiaque, le décès peut survenir. L'acide cycloprop-2-ène carboxylique isolé de *Russula subnigricans* serait responsable des rhabdomyolyses fatales [34, 36].

Cependant, les symptômes typiques de rhabdomyolyse n'ont pas été retrouvés chez les personnes victimes du "Yunnan Sudden Death Syndrome". La toxicité des acides aminés isolés de *Troglodytes venenata* paraissait assez faible, contrairement aux attentes. Les souris exposées à l'extrait du champignon sont mortes mais l'augmentation de la CK, marqueur d'atteintes musculaires, notamment cardiaques était cliniquement insuffisante pour expliquer le décès. Pour retenir le diagnostic biologique de rhabdomyolyse, il aurait été nécessaire que l'augmentation de CK soit au minimum cinq fois plus élevée que la limite supérieure des valeurs normales. Ce n'était pas le cas ici.

#### **IV.8.4. Acides aminés du genre amanite**

Depuis le début des années 1990, les scientifiques se sont aperçus de l'émergence de nouveaux syndromes d'intoxication par champignons. Lors de l'analyse des champignons, des molécules ont été classées comme toxiques du fait de leur implication dans ces intoxications. Parmi ces composants, dans certains cas, des acides aminés non protéiques,

bien souvent insaturés, du même type que ceux observés dans *Trogia venenata* avaient été décrits. Par exemple, plusieurs insuffisances rénales aiguës avaient été signalées chez des personnes ayant consommé *Amanita smithiana* (Bas) en Amérique et *Amanita proxima* (Dumée) en Europe.

Quelques heures après avoir ingéré l'une de ces espèces, les premiers signes étaient souvent digestifs. Puis, des signes de détérioration de la fonction hépatique et surtout rénale apparaissaient les jours suivants : taux des ASAT à 15 fois la limite normale supérieure, néphropathie tubulo-intersticielle aiguë. Après trois semaines, l'évolution était favorable et aucune séquelle hépatique ou rénale n'était constatée [36].

L'une des espèces responsables, *Amanita proxima*, était connue comme une variété d'*Amanita ovoidea* (Bull.:Fr.) Link, espèce comestible. Après avoir constaté sa toxicité, *Amanita proxima* a été considérée comme un taxon autonome. La deuxième espèce, *Amanita smithiana* était confondue avec le *Tricholoma magnivelare* (Peck) Redhead, une espèce populaire dans les populations asiatiques.

Deux acides aminés ont été identifiés chez l'*Amanita smithiana* avant que sa toxicité soit reconnue : l'acide 2-amino-4,5-hexadiénoïque et l'acide 2-amino-5-chloro-4-hexénoïque. Lors de test, l'un de ces acides aminés, l'acide 2-amino-4,5-hexadiénoïque s'est révélé toxique à l'encontre des cellules rénales. D'autres espèces telles que *Amanita neoovoidea* (Hongo), considérée comme comestible et *Amanita pseudoporphyria* (Hongo) possèdent cet acide aminé. Plusieurs autres acides aminés ont été observés chez certaines espèces du genre *Amanita* : l'acide 2-amino-4-pentynoïque, l'acide 2-amino-4-pentanoïque, l'acide 2-amino-4-chloro-pentynoïque... La toxicité de ces acides aminés très souvent insaturés et cycliques reste encore inconnue mais des cas d'insuffisance rénale aiguë lors de la consommation d'*Amanita pseudoporphyria* ou des cas d'hépatotoxicité avec *Amanita abrupta* (Peck) ont été observés [36].

## **IV.9. Hypoglycémie et *Trogia venenata***

### **IV.9.1. Intoxication à l'akée**

Après la découverte des deux acides aminés au sein de *Trogia venenata* et l'hypoglycémie profonde (médiane = 0,66 mmol/L de glucose) constatée chez les souris après l'exposition à

un extrait du champignon, les scientifiques ont supposé que les toxiques pouvaient agir sur la glycémie en l'abaissant. Ainsi, cette hypoglycémie profonde (en dessous de 1,0 mmol/L) pourrait expliquer l'issue fatale chez l'homme.

A noter qu'il est très rare chez l'homme d'arriver à une telle hypoglycémie du fait de nombreux mécanismes de correction de la glycémie. Cela peut se rencontrer dans le cas d'une quantité trop importante d'insuline dans le sang résultant d'une overdose, d'une intoxication par les hypoglycémiantes hors insuline, d'une tentative de suicide ou de la production d'insuline endogène par une tumeur [33].

Dans le monde végétal, le fruit de l'akée (*Blighia sapida* K. D. Koenig) est connu pour produire une hypoglycémie aiguë avec une glycémie en dessous de 1,0 mmol/L. Cette consommation peut s'avérer mortelle. Le fruit contient deux acides aminés responsables de cette hypoglycémie, l'hypoglycine A et B ayant des structures chimiquement proches de celles des deux acides aminés identifiés dans *Troglodactylus venenatus*.

L'akée est un arbre tropical de plusieurs dizaines de mètres de hauteur. Il possède des feuilles persistantes alternes et composées de trois à cinq paires de folioles ovales. Ces fruits sont de forme allongée, d'environ 10 centimètres de long et pesant environ une centaine de grammes. Lorsque le fruit mûrit, la couleur du péricarpe change du vert au jaune, puis à l'orange et enfin au rouge. En même temps, le fruit s'ouvre en plusieurs sections et laisse apparaître de deux à quatre graines noires, brillantes entourées à la base par un arille charnu de couleur jaunâtre (**figure 12**) [37].

**Figure 12. Photos du fruit de l'akée à des stades différents de maturité**

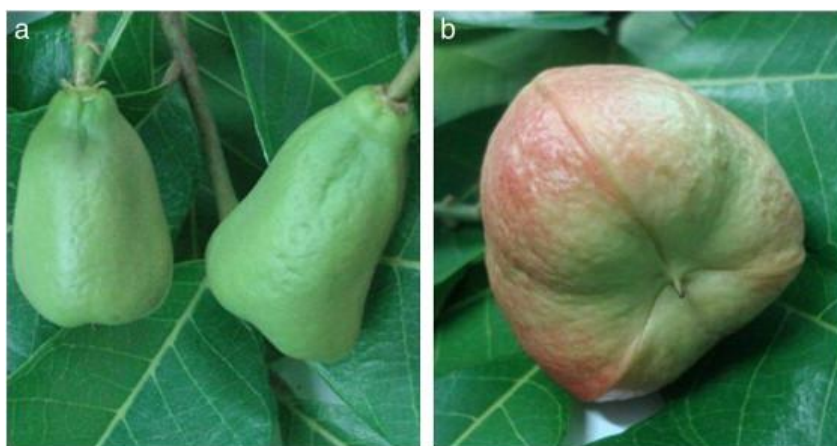




Image a : fruit petit, dur et vert ;

Image b : fruit encore verdâtre avec un peu de rouge/jaune, non mûr ;

Image c : fruit fendu et légèrement ouvert, arilles et graines légèrement visibles ;

Image d : fruit mature, ouvert, graines et arilles clairement visibles.

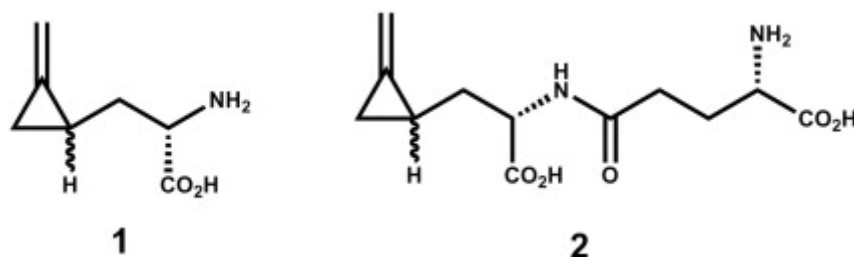
D'après Impact of seed size on residual hypoglycin levels in ackee [38].

C'est une espèce que l'on trouve en Amérique centrale, en Amérique du Sud, aux Antilles, en Floride et en Afrique d'où elle a été importée. En Jamaïque et en Afrique de l'ouest, l'akée est très important car une partie du fruit est utilisé comme aliment de base dans la population pauvre. C'est l'arille qui est consommable seulement lorsque le fruit est mûr. Depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, le fruit est aussi connu pour provoquer des intoxications. Les risques d'empoisonnement sont présents quand le fruit n'est pas mûr et qu'il a été ouvert de force. L'eau de cuisson ou de nettoyage du fruit contient aussi les toxines qui sont solubles. L'eau ne doit pas être consommée. Cette intoxication est désignée en anglais par le terme de "Jamaican vomiting sickness". Les cas d'empoisonnements se retrouvent souvent chez les jeunes enfants souffrant de malnutrition et de carences vitaminiques [39].

Le syndrome du "Jamaican vomiting sickness" se caractérise par une atteinte gastro-intestinale, une hypoglycémie et une dépression du système nerveux central. Les premiers symptômes apparaissent très rapidement, quelques minutes après l'ingestion du fruit. Ces signes digestifs (nausées, douleurs abdominales et notamment des vomissements incoercibles qui se poursuivent pendant plusieurs heures) sont habituels. D'autres symptômes peuvent être présents : mal de tête, soif, paresthésies, picotements au niveau des membres ; puis peuvent être observés : léthargie, somnolence, hypotonie, hypothermie avec parfois des mouvements

convulsifs. Au niveau biologique, on observe une hypoglycémie (de 0,55 à 3,85 mmol/L avec une moyenne de 1,76 mmol/L), une hypokaliémie parfois, et dans certains cas une acidose. La personne perd généralement connaissance. La mort peut survenir dans les deux à 12 heures après l'exposition. Le décès est plus fréquent chez les enfants que chez les adultes. Si l'évolution est favorable, elle se fait en quelques jours et sans séquelle [39].

**Figure 13. Structures des composés toxiques de l'akée**



Structure 1 : hypoglycine A ;

Structure 2 : hypoglycine B.

D'après Impact of seed size on residual hypoglycin levels in ackee [38].

L'hypoglycine A est un dérivé de l'alanine possédant un cycle cyclopropanique et un groupe exométhylénique (**figure 13**). La structure de l'hypoglycine B correspond à celle de l'hypoglycine A conjugué à un acide glutamique (**figure 13**). L'hypoglycine B est seulement concentrée dans les graines. L'hypoglycine A est le composé le plus toxique. Elle est présente dans les graines noires et dans l'arille du fruit non mûr. Le péricarpe en contient une quantité faible. Lorsque le fruit mûrit, la concentration de l'hypoglycine A diminue. Au niveau de l'arille, quand le fruit est à maturité, le taux d'hypoglycine A devient très faible, voire indétectable. C'est à ce moment-là que cette partie du fruit devient consommable [39].

Lors de la consommation d'un fruit, l'hypoglycine A est métabolisée dans l'organisme en acide  $\alpha$ -kétométhylèncyclopropylpropionique, composé intermédiaire, puis en acide méthylèncyclopropylacétique. Ce composé est le métabolite actif et toxique de l'akée (**figure 14**).

Hypoglycine A                      Acide α-kétométhylèncyclopropylpropionique                      Acide méthylèncyclopropylacétique

L'acide méthylènegyclopropylacétique est capable de réduire le taux de certains cofacteurs essentiels de la  $\beta$ -oxydation (coenzyme A, carnitine) et d'inhiber le transport des acides gras à longue chaîne à l'intérieur de la mitochondrie. Ce métabolite a la capacité d'inhiber l'acyl-coA déshydrogénase intervenant aussi dans la  $\beta$ -oxydation. Les acides gras à longue chaîne conjugués avec la carnitine et les acides gras à chaîne courte vont s'accumuler dans le sang. Les acides gras à longue chaîne vont subir une  $\omega$ -oxydation (oxydation du carbone le plus éloigné du groupe carboxyle de l'acide gras) dans le réticulum endoplasmique du foie en raison de l'inefficacité de la  $\beta$ -oxydation. Cette alternative à la  $\beta$ -oxydation va produire du NADH. Les acides dicarboxyliques vont s'accumuler dans les urines. La réduction du métabolisme des acides gras entraîne une utilisation accrue de glucose. Le blocage de la gluconéogenèse hépatique provoque une hypoglycémie après l'utilisation des réserves de NADH et de glycogènes hépatiques. Dans le mécanisme de toxicité de l'akée, il reste certaines zones d'ombres car l'hypoglycémie n'explique pas l'ensemble des signes cliniques. Même si les acides gras à chaîne courte peuvent contribuer à l'acidose métabolique, leurs concentrations sont trop faibles pour causer la léthargie et le coma. La participation éventuelle d'analogues du glutamate pourrait expliquer une partie des troubles du système nerveux central [40].

## 78



Pour les experts de la CFETP, des points communs existaient entre l'intoxication de l'homme par le fruit de l'akée et l'intoxication de la souris par *Trogia venenata* :

- L'hypoglycémie profonde présente après l'exposition aux toxiques ;
- L'augmentation des taux sériques d'acides gras proportionnelle à l'hypoglycémie ;
- La similitude des structures chimiques des acides aminés du champignon et de l'hypoglycine A ("petits acides aminés libres et insaturés") suggérant l'appartenance de ces composés à une même classe chimique.

Ainsi, au même titre que l'hypoglycine A, les deux acides aminés pourraient engendrer par un mécanisme analogue le blocage de la  $\beta$ -oxydation et de la néoglucogénèse. La consommation du glucose et l'impossibilité d'en régénérer provoqueraient l'hypoglycémie. Le cerveau utilisant grandement le glucose comme seule source d'énergie serait l'organe cible, de même que le cœur, consommateur lui aussi de beaucoup d'énergie et s'appuyant grandement sur la  $\beta$ -oxydation.

D'après Robert Fontaine, épidémiologiste du CDC, le défaut de capacité du muscle cardiaque à utiliser les graisses comme source d'énergie pourrait expliquer la létalité liée à *Trogia venenata* [11]. Chez l'homme, des morts subites ont déjà été signalées lors d'hypoglycémie iatrogène. Les mécanismes pas encore très clairs, pourraient inclure des arythmies cardiaques [40].

Si l'hypoglycémie était en effet le mécanisme d'action des toxiques identifiés au sein de *Trogia venenata*, la mortalité devrait apparaître seulement en dessous d'un seuil limite de glycémie. Manger une quantité insuffisante pour atteindre ce seuil expliquerait pourquoi certains membres de la famille n'ont pas succombé.

Cependant au niveau du tableau clinique chez l'homme, lors d'un cas de "Yunnan SUD", la présence de signes digestifs était quelquefois rencontrée, mais peu de personnes avaient eu des vomissements. Dans de nombreux cas d'ailleurs, les personnes étaient souvent asymptomatiques jusqu'au moment parfois de perdre conscience et de mourir. Ce tableau clinique ne reflétait pas celui d'une hypoglycémie comme pour l'akée. Cela remettait en question le mécanisme d'hypoglycémie, ainsi que la possibilité des acides aminés d'être à l'origine des morts subites.

Certains scientifiques étaient sceptiques quant à la responsabilité de *Trogia venenata*, et même d'un champignon dans cette affaire. Shi Wu-Xiang, épidémiologiste à l'université de Dali, avait en particulier pointé du doigt que certaines personnes dont le décès était lié au "Yunnan Sudden Death Syndrome" n'avaient jamais mangé de *Trogia venenata* [11].

#### **IV.10. Hypothèse d'une exposition au baryum**

Des médecins locaux suspectaient d'autres facteurs que les champignons et estimaient notamment que l'eau alimentaire locale pouvait être responsable. Pour le docteur de Wangjiacun, Li Guanhui, ce syndrome était lié à des substances toxiques ou pathogènes qui avaient contaminé l'eau des ruisseaux de la région. D'après son expérience sur le terrain, la plupart des événements ayant un impact sur la santé humaine étaient liés en général à la consommation de l'eau. Zhang Jian, cardiologue, avait constaté que les habitants de la région aimaient boire l'eau des montagnes non traitée car dans le cas contraire, selon les habitants, elle perdait de son goût [11].

Au début de l'investigation sur le terrain, les experts de la CFETP avaient émis une hypothèse similaire. Ils avaient soupçonné la présence de métaux lourds dans l'environnement contaminant l'eau et la nourriture des habitants de la région. Ces métaux en grande quantité pouvaient alors avoir un impact sur la santé des personnes et jouer un rôle dans le "Yunnan Sudden Death Syndrome". Un des métaux souvent cité comme pouvant être potentiellement responsable était le baryum. Celui-ci est connu pour provoquer des arythmies cardiaques.

##### **IV.10.1. Le baryum**

Le baryum est un métal lourd que l'on trouve dans la roche ignée et la roche sédimentaire de la croûte terrestre. Le baryum pénètre dans l'environnement à travers l'altération des roches. Dans l'environnement, il existe en général en faible quantité, pas à l'état libre mais sous des formes composées. Les composés les plus courants sont la barytine, ou sulfate de baryum ( $\text{BaSO}_4$ ) et, dans une moindre mesure, la withérite, ou carbonate de baryum ( $\text{BaCO}_3$ ). Le baryum peut aussi être présent dans l'air en raison des émissions industrielles, lors de l'extraction et de la production de composés de baryum, et la combustion du charbon.

La persistance du baryum dans l'environnement dépend de la forme relarguée. Le chlorure de

baryum, le nitrate de baryum et l'hydroxyde de baryum sont facilement soluble dans l'eau et ne persistent pas. Le baryum sous forme de sulfate ou de carbonate est plus persistant. Ces deux composés sont peu solubles dans l'eau, et peuvent persister dans l'environnement. Les poissons et toutes autres formes de vie marine ou d'eau douce peuvent accumuler le baryum.

Chez l'homme, les effets toxiques du baryum sont liés à une stimulation des muscles lisses, des muscles striés et du muscle cardiaque, à une hypokaliémie et une irritation du tractus gastro-intestinal. L'absorption gastro-intestinale dépend de sa forme et de la solubilité des sels (chlorure > sulfate > carbonate). Dans l'organisme, le baryum provoque une diminution de la perméabilité de la membrane cellulaire pour le potassium. L'excrétion passive du potassium diminue. En même temps, le baryum augmente le transport actif du potassium extracellulaire vers l'intérieur des cellules entraînant une hypokaliémie. Son action sur les cellules excitables (nerfs, muscles, cœur) provoque une diminution du potentiel de repos membranaire avec une hyperexcitabilité et une augmentation d'activité [41].

Lors d'une intoxication aiguë (ingestion volontaire ou contamination alimentaire), le tableau clinique débute par l'apparition de troubles digestifs : hypersialorrhée, douleurs abdominales parfois violentes, diarrhées, nausées et vomissements. Il se poursuit avec la survenue de crampes et de contractures musculaires, d'une paralysie flasque progressive des quatre membres, du diaphragme et des voies aériennes supérieures. Des troubles cardio-vasculaires sont également présents : hypertension artérielle, bradycardie ou tachycardie et fibrillation ventriculaire. Dans certains cas, des convulsions et une perte de connaissance ont été observées lors d'intoxication avec le sulfate de baryum. La mort peut survenir par insuffisance respiratoire ou fibrillation ventriculaire [41].

Pour les effets d'une exposition chronique au baryum, quelques études rapportent la présence d'hypertension artérielle, de bronchite chronique, de troubles cardiaques mal définis. Il s'agissait de populations exposées professionnellement ou par contamination environnementale (eau chargée en baryum principalement). Malheureusement, ces études sont toutes partielles ou critiquables sur le plan méthodologique. Les effets restent donc à être confirmés [41].

#### **IV.10.2. Investigation du baryum dans le Yunnan**

En 2006, les experts de la CFETP s'étaient rendu dans deux villages où plusieurs décès inexplicables s'étaient déroulés. Après une collecte d'échantillons de sang auprès des personnes décédées et des membres de la famille, les analyses avaient révélé des concentrations sanguines de baryum élevées. En 2008, un autre groupe de personnes victimes du "Yunnan Sudden Death Syndrome" avaient aussi des concentrations de baryum élevées dans le sang, l'urine et les cheveux [1].

Si le baryum était en cause, la piste d'un champignon comme *Trogia venenata* pouvait être toujours valable car des champignons sont connus pour être des organismes capables de concentrer les métaux lourds présents dans le sol. En multipliant les consommations de champignons, le baryum en quantité importante dans *Trogia venenata* pourrait avoir eu un effet cumulatif. Cette imprégnation en combinaison avec une éventuelle pathologie cardiaque sous-jacente pourrait induire des troubles du rythme cardiaque mortels. D'ailleurs, l'autopsie de certaines victimes avait montré des malformations cardiaques sous-jacentes.

De plus la lecture des ECG chez des habitants de villages ayant une forte incidence de "Yunnan SUD" avait révélé une activité électrique cardiaque anormale (espace QT allongé, présence d'ondes U élargies et d'un complexe TU). Le baryum est connu pour pouvoir allonger l'espace QT, facteur de risque majeur de torsades de pointes et de mort subite.

Une étude a alors mesuré les concentrations de baryum dans des spécimens de *Trogia venenata*. Les experts de la CFETP ont constaté que ces concentrations étaient faibles et comparables à celles d'autres aliments. De plus aucune hypokaliémie, signe spécifique d'une intoxication au baryum n'a été observé parmi les cas de "Yunnan SUD". Ces résultats permettaient d'infirmer l'hypothèse que la concentration de baryum dans le champignon soit la cause de ces événements [42].

## V. DISCUSSION

Depuis la fin des années 1970, moment de la découverte des premiers cas de mort subite dans le Yunnan, le "Yunnan Sudden Death Syndrome" a intrigué de nombreuses personnes et surtout les scientifiques. Au fil du temps, le nombre important de cas de "Yunnan SUD" dispersés dans une zone au nord-ouest et s'étendant jusque vers le centre de la province, a alarmé les autorités de santé publique et les gouvernements locaux. Après plusieurs années d'investigation, les équipes de recherche de la province ont demandé l'aide de scientifiques nationaux (experts de la CFETP) et internationaux (scientifiques du CDC des Etats Unis).

Au total, pendant près de trente ans, plus de 400 décès et plusieurs dizaines de cas non fatals ont été enregistrés. Chaque été, durant la saison des pluies (de juin jusqu'au mois de septembre), le syndrome frappait les habitants des villages de la province du Yunnan situés en zone montagneuse entre 1 800 et 2 400 mètres d'altitude. Des clusters ont pu être observés, parfois au sein d'un même village mais aussi d'un même ménage. Tous les groupes ethniques étaient affectés. Des personnes de tous âges sont décédées, mais le taux d'incidence le plus élevé des "Yunnan SUD" était observé chez les adultes jeunes ; les femmes étant plus souvent touchées que les hommes.

Au niveau clinique, même si quelques manifestations ont parfois pu être rapportées (douleurs abdominales, palpitations, vertiges, perte de conscience,...), les personnes étaient le plus souvent asymptomatiques. Aucun signe ou symptôme spécifique n'ont donc pu être reliés directement à l'apparition de ce syndrome. Le "Yunnan Sudden Death Syndrome" se déroulait au cours des activités diurnes. Au niveau anatomopathologique, aucune modification pathologique propre au "Yunnan Sudden Death Syndrome" n'a été observée ou n'a permis de désigner une cause.

Toutes les informations colligées lors des différentes études menées par les équipes de recherche ont permis d'accroître les connaissances. Ainsi beaucoup d'hypothèses ou de suppositions sur les causes de cette affaire ont pu être étudiées, testées et parfois rejetées. C'est le cas des étiologies génétiques ou infectieuses par exemple.

La recherche de l'étiologie de ce syndrome était la vraie question qui préoccupait les scientifiques. Qu'est ce qui provoquait l'apparition du "Yunnan Sudden Death Syndrome" chez ces habitants du Yunnan ? Et par quel mécanisme ?

L'ensemble des recherches et des investigations sur le terrain devaient permettre de parvenir à cette finalité, de répondre à ces questions, afin de pouvoir prévenir l'apparition de nouveaux cas, de limiter le nombre de personnes touchées chaque année et ainsi de réduire les décès.

Le portrait du "tueur en série" a été dressé par les experts de la CFETP. Les caractéristiques du "Yunnan Sudden Death Syndrome" ont permis d'évoquer la possibilité d'une exposition brève à un agent commun.

Le champignon a été rapidement l'un des agents cités qui correspondait très bien à ce descriptif ; plusieurs arguments laissaient à penser que la possible consommation d'un champignon toxique spécifique de cette région était une hypothèse tout à fait plausible.

Le Yunnan est une région connue mondialement pour sa très grande variété de champignons. Certains d'entre eux sont d'ailleurs renommés comme de très bons comestibles. Ils sont cueillis et amplement exportés à travers différentes régions du monde (Japon, Europe). Cependant, une partie des espèces mycologiques poussant dans cette province a déjà fait l'objet de recherche et d'identification. Un grand nombre reste totalement inconnu de la Science. On ne sait évidemment pas s'ils peuvent être consommés ou s'ils présentent une certaine toxicité, et dans ce cas laquelle ? Et même lorsque des connaissances ont permis d'établir leur innocuité, des champignons découverts depuis longtemps et étiquetés comme comestibles ont récemment été la cause de l'apparition de signes de toxicité après leur consommation.

Le fait que les décès et les cas non fatals du "Yunnan Sudden Death Syndrome" aient été recensés chaque année de juin à septembre a conforté l'hypothèse du champignon. Cette période correspondait exactement à la saison des pluies. Des pluies importantes s'abattaient alors sur la région et alternent avec quelques journées de soleil. L'hygrométrie du sol devient donc très importante. Lors de ces mois-là, les conditions météorologiques deviennent idéales pour la fructification des champignons. De plus, la terre de cette province très fertile, appelée "terre rouge", favorise la pousse d'une grande diversité d'espèces mycologiques.

Les villages touchés par ces événements étaient situés dans un intervalle d'altitude précis (1 800 à 2 400 mètres). Cette indication laissait à penser à la responsabilité d'une espèce de champignon poussant spécifiquement à ces altitudes.

Puis, la découverte de *Trogia venenata*, champignon nouvellement décrit et nommé, a définitivement confirmé la suspicion des scientifiques à propos d'une possible exposition à un champignon.

Lors des investigations sur le terrain, la forte présence de ce champignon aux abords des villages touchés par des "Yunnan SUD" avait été constatée. *Trogia venenata* avait même été découvert dans une des maisons où un cas de "Yunnan SUD" avait été recensé.

Cette espèce avait été citée dans plusieurs récits de personnes témoins du "Yunnan Sudden Death Syndrome". Dans ces témoignages, il avait été consommé peu de temps avant par les victimes du "Yunnan Sudden Death Syndrome" qui étaient décédées, ou en avaient échappé. Dans le sang d'un des cas de "Yunnan SUD", l'identification d'acide 2R-amino-4S-hydroxy-5-hexynoïque avait confirmé les propos des témoins. Cet acide aminé présent dans *Trogia venenata* était la preuve directe que l'homme avait mangé ce champignon avant de mourir.

Les experts de la CFETP ont appris que cette espèce était ramassée par les habitants car d'après leurs connaissances ce champignon était tout à fait inoffensif. Il était seulement récolté pour la consommation personnelle. Cette dernière information précieuse résolvait un problème que les experts s'étaient posés au moment de la suspicion d'un champignon toxique dans cette affaire. Pourquoi les habitants de la province étaient les seules personnes à être touchées par ce syndrome, alors que les champignons qu'ils ramassaient étaient en grande partie vendus ? Ce petit champignon brunissant rapidement juste après avoir été ramassé, n'avait aucune valeur commerciale. Il n'était donc pas exporté.

Les scientifiques ont exposé à plusieurs reprises des animaux à *Trogia venenata*. Des préparations à base de ce champignon ont notamment été administrées dans certaines conditions à des souris sans toujours, dans un premier temps, induire des effets. La dose administrée était-elle alors suffisante ? Ultérieurement, l'apparition de signes de toxicité et

le décès de certains sujets ont confirmé le caractère toxique de ce champignon et sa possibilité à pouvoir entraîner la mort.

L'un des arguments qui a confirmé que *Trogia venenata* était un bon coupable dans le "Yunnan Sudden Death Syndrome" provenait des résultats des campagnes de prévention qu'avaient menées les experts de la CFETP dans les villages touchés. A partir de 2006, dès le début des recommandations délivrées aux habitants des villages victimes du syndrome sur la nécessité de ne pas consommer de champignons inconnus, le nombre de morts subites avait brutalement diminué. Le nombre de décès annuels était même proche de zéro à partir de 2008, date à laquelle des recommandations plus spécifiques ciblaient *Trogia venenata*.

Les scientifiques avaient constaté qu'après les campagnes d'information, les nouveaux cas de "Yunnan SUD" avaient été observés dans des villages n'ayant jamais eu ces avertissements car ils étaient touchés par ce syndrome pour la première fois. En revanche, les villages qui, avant 2006, comptaient régulièrement des "Yunnan SUD" et qui avaient déjà reçu les recommandations, n'avaient plus à dénombrer de décès.

La réussite de cette intervention de santé publique s'était aussi poursuivie sur les années suivantes. La surveillance intensive menée pendant la saison des pluies en 2010 et 2011 n'avait permis d'identifier que trois nouveaux "Yunnan SUD", sans exposition avérée à *Trogia venenata* et sans cluster.

Cependant, même si la découverte de cette espèce comme coupable sérieux dans cette affaire était une avancée importante, le mécanisme d'action permettant de conduire au décès restait toujours une énigme. Les scientifiques avaient observé sur le terrain que la consommation de ce champignon pouvait entraîner dans les cas graves une mort subite, pour certains cas non fatals de légères manifestations transitoires et enfin pour d'autres absolument aucun symptôme.

Dès les premiers cas de "Yunnan SUD", les médecins et chercheurs locaux ont imputé une origine cardiaque à ce syndrome. Le tableau clinique restitué par les témoins de "Yunnan SUD" suggérait un tableau d'allure cardiaque avec de possibles troubles du rythme paroxystique avant un décès soudain et inexpliqué. L'arrêt cardiaque brutal pouvait être le



mode de décès. Mais aucun électrocardiogramme effectué avant la mort ou aucune autopsie n'avait été réalisé pour confirmer cette supposition.

Cependant certains résultats ont permis d'avancer un mécanisme différent. Après la découverte de *Trogia venenata* et de son caractère toxique, une profonde hypoglycémie avait été constatée chez les souris exposées à ce champignon. De plus, deux acides aminés toxiques et inconnus jusqu'alors, avaient été isolés de ce champignon : l'acide 2R-amino-4S-hydroxy-5-hexynoïque et l'acide 2R-amino-5-hexynoïque. La structure de ces deux constituants toxiques était chimiquement proche de l'hypoglycine A, molécule contenue dans le fruit de l'akée et connue pour être capable d'entraîner une hypoglycémie aiguë, profonde et parfois même mortelle chez le sujet consommateur de ce fruit.

Ainsi, les scientifiques avaient rapidement fait l'analogie entre intoxication par l'hypoglycine A et celle par *Trogia venenata*. Ils ont alors supposé une origine métabolique pour le "Yunnan Sudden Death Syndrome" selon un mécanisme semblable à l'hypoglycine A par blocage de la  $\beta$ -oxydation et de la néoglucogénèse. L'impossibilité de régénérer le glucose provoquerait l'hypoglycémie. Selon les scientifiques, et d'après les observations cliniques de cas d'hypoglycémies iatrogènes sévères, l'hypoglycémie profonde induite par *Trogia venenata* était suffisante pour expliquer l'issue fatale des victimes, même si le mécanisme incluant de possibles arythmies cardiaques restait encore assez flou.

On peut se demander si les conditions d'exposition de l'animal en laboratoire permettaient de tirer des conclusions applicables au "Yunnan Sudden Death Syndrome" chez l'homme.

Lors des tests de toxicologies effectués sur les souris en laboratoire, les scientifiques ont visé à reproduire le modèle d'exposition du champignon sur l'homme. Cependant, les animaux utilisés en laboratoire étaient des souris en bonne santé, ne souffrant d'aucune anomalie particulière. L'exposition au *Trogia venenata* correspondait à l'administration d'un extrait préparé à partir du champignon. Enfin, une dose unique d'extrait de champignon a été administrée aux souris.

Le modèle d'exposition chez l'homme était plus compliqué car de nombreux facteurs entrent en compte. Tout d'abord, chez les habitants de villages pouvant être touchés par le "Yunnan Sudden Death Syndrome", des changements importants au niveau de l'électrocardiogramme

(espace QT allongé, présence d'onde U élargie et d'un complexe TU) correspondant à des anomalies de la repolarisation et de la conduction cardiaque avaient été observés. De plus, des pathologies sous-jacentes comme des cardiopathies avaient notamment été retrouvées parfois au sein des cas de "Yunnan SUD". Ces personnes pouvaient alors être considérées comme des sujets plus vulnérables que les personnes en bonne santé.

Au niveau de l'exposition, les habitants consommaient *Trogia venenata* frais. Le mode de consommation pouvait varier selon les habitudes des villageois. Ce champignon pouvait être cuisiné seul ou avec d'autres ingrédients et selon des modes de cuisson différents par exemple.

L'exposition à ce champignon se répétait vraisemblablement durant plusieurs jours sur une période précise de l'année. Ce qui veut dire que pour les personnes touchées par ce syndrome, ce n'étaient probablement pas la première fois qu'ils avaient mangé ce champignon. Quels effets alors sur l'organisme pouvaient avoir une exposition pluriquotidienne ? Y avait-il un effet de toxicité cumulée à prendre en compte ? Au niveau des tests en laboratoire, ce mode d'exposition et leurs effets n'avaient pas été étudiés.

Surtout, une importante discordance existait entre le tableau clinique présenté chez l'homme victime du "Yunnan Sudden Death Syndrome" (présentation "cardiaque", troubles du rythme paroxystique ?) et le tableau clinique de l'hypoglycémie (prodromes, troubles de conscience progressifs). Ainsi, l'akée (l'hypoglycine A) provoquait chez la victime des signes digestifs avec vomissements sévères, mal de tête, soif et paresthésies, lors d'une intoxication plus importante, des troubles de la vigilance (sommolence, léthargie, convulsion, coma) et dans certains cas la mort. Chez les personnes victimes de "Yunnan Sudden Death Syndrome", la présence de signes digestifs avait très peu de fois été observée. Dans la grande majorité des cas, les personnes décédées étaient asymptomatiques juste avant la perte brutale de conscience et le décès. Même si *Trogia venenata* est indéniablement en relation avec le "Yunnan Sudden Death Syndrome", le tableau clinique d'intoxication chez l'homme reflétait mal celui d'une hypoglycémie comme c'était le cas pour l'intoxication de l'akée.

Ceci remet en question le mécanisme d'hypoglycémie et la possibilité des deux acides aminés à être à l'origine du "Yunnan Sudden Death Syndrome" chez l'homme par le biais de ce mécanisme. Dans ce cas, on peut s'interroger. Ces deux toxines ne pourraient-elles pas être

douées d'une toxicité subaiguë (apparaissant pour des doses moindres mais répétées) ? Ce champignon ne renfermerait-il pas d'autres constituants toxiques responsables chez l'homme du "Yunnan Sudden Death Syndrome" et ignorés par le procédé d'extraction ? Une synergie entre les deux acides aminés déjà découverts et d'autres facteurs (cardiopathie préexistante, co-exposition) ou d'autres toxines de *Trogia venenata* n'est-elle pas en jeu ?

C'est ainsi que le rôle éventuel d'une co-exposition avec le baryum a été évoqué, car le Yunnan est une province renfermant des quantités assez élevées de baryum dans son sol. L'analyse de certains échantillons de sang de personnes décédées du "Yunnan Sudden Death Syndrome", certains proches et membres de la famille avaient montré des concentrations élevées de baryum dans le sang.

Le baryum présent en quantité importante dans l'environnement et se concentrant dans *Trogia venenata*, pourrait par son effet arythmogène au niveau cardiaque et en combinaison avec d'éventuels problèmes cardiaques déjà sous-jacents ou des constituants toxiques du champignon déclencher chez l'homme une altération du rythme cardiaque et entraîner le décès de la personne. Cette hypothèse a toutefois été réfutée par une étude récente qui montrait que *Trogia venenata* ne concentrait pas le baryum : la concentration faible était équivalente à celles d'autres aliments. De plus cette supposition expliquait mal l'évolution temporelle des cas (sinon peut être par l'ingestion d'eau de rivière contaminée par le ravinement des sols lors de la saison des pluies). Mais surtout ni hypokaliémie, ni signes de paralysie, signes spécifiques d'une intoxication au baryum n'avaient été rapportés.

Malgré les résultats produits par toutes ces études et la quasi-éradication des cas après la mise en place des campagnes de prévention ciblées, certains scientifiques sont restés sceptiques quant à la responsabilité de *Trogia venenata* dans cette épidémie. Shi Wu-Xiang, épidémiologiste à l'université de Dali avait en particulier pointé du doigt que certaines victimes dont le décès était lié au "Yunnan Sudden Death Syndrome" n'avaient jamais mangé de *Trogia venenata*.

## VI. CONCLUSION

Depuis la fin des années 1970, dans la province du Yunnan, en Chine, plusieurs centaines de cas de mort subite ont été reliés au "Yunnan Sudden Death Syndrome". Grâce à l'acharnement et la volonté des scientifiques sur le terrain et en laboratoire, le travail de recherche entrepris pendant plusieurs années sur ce syndrome a été un succès.

L'un des principaux objectifs des experts du "China Field Epidemiology Training Program" était avant tout d'éviter la survenue de nouvelles victimes et surtout de nouveaux décès liés au "Yunnan Sudden Death Syndrome". Cette mission fut pleinement accomplie puisque en comparaison aux dizaines de décès annuels recensés les années antérieures, sur les années 2010 et 2011 seulement trois décès ont été signalés. Ce résultat provient directement des campagnes d'intervention effectuées auprès de la population, qui recommandaient de ne pas manger de champignons inconnus et notamment un nouveau champignon toxique décrit à cette occasion : *Trogia venenata*.

Les investigations réalisées et l'efficacité des campagnes d'intervention ciblées ont permis de démontrer le rôle de *Trogia venenata* dans cette affaire, en particulier son caractère toxique et sa capacité à pouvoir entraîner un décès.

Malheureusement bon nombre de points au sujet du "Yunnan Sudden Death Syndrome" restent encore inconnus. Au cours des recherches, plusieurs hypothèses ont été évoquées et explorées pour éclaircir ces zones d'ombre mais sans succès.

De futurs travaux de recherche permettront vraisemblablement d'élucider ces différentes zones d'ombre et d'établir un lien solide entre la (les) toxine(s), le mécanisme d'action et la présentation clinique du syndrome.

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Stone R. Will a midsummer's nightmare return? *Science*. 2010;329:132-4.
2. World Health Organization, International Classification of Diseases (ICD-10) [en ligne], disponible sur : <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/R96>, (page consultée le 03 août 2013).
3. Marie-Françoise Durand, Philippe Copinschi, Benoît Martin, Delphine Placidi-Frot. Atlas de la mondialisation 2008. Comprendre l'espace mondial contemporain - Dossier spécial Chine. Paris : Presses de Sciences Po; 2008. *Carte : La Chine, découpage administratif* [en ligne], disponible sur : <http://www.cairn.info/la-societe-chinoise-vue-par-ses-sociologues--9782724610734-page-13.htm>, (page consultée le 03 août 2013).
4. Yunnan-Roads, Carte Yunnan Chine [en ligne], disponible sur : <http://www.yunnan-roads.fr/yunnan-roads/carte-yunnan-chine.htm>, (page consultée le 03 août 2013).
5. Foreign affairs office the people's government of Yunnan province [en ligne], disponible sur : <http://www.yfao.gov.cn/EnIndex2.aspx>, (page consultée le 03 août 2013).
6. Ministère de l'intérieur [en ligne], disponible sur : <http://www.interieur.gouv.fr/>, (page consultée le 03 août 2013).
7. Le Yunnan, Relief du Yunnan [en ligne], disponible sur : <http://www.yunnan.fr/cartes/relief-yunnan.jpg>, (page consultée le 03 août 2013).
8. Greater Mekong Subregion Environment Operations Center, Key Indicators for Yunnan PRC [en ligne], disponible sur : <http://www.gms-eoc.org/gms-statistics/yunnan-prc>, (page consultée le 03 août 2013).
9. Yang L, Huang WL, Li ZX, Li JG, Zhao S et al. Retrospective research on unexpected sudden cardiac death in Yunnan from 1975 to 2004. *J Prev Med Inf*. 2008;21:110-3.

10. Centers for Disease Control and Prevention, China FETP [en ligne], disponible sur : [http://www.cdc.gov/globalhealth/FETP/pdf/China\\_factsheet.pdf](http://www.cdc.gov/globalhealth/FETP/pdf/China_factsheet.pdf), (page consultée le 03 août 2013).
11. Stone R. Heart-stopping revelation about how chinese mushroom kills. *Science*. 2012;335:1293.
12. Huang WL, Li ZX, Yang L, Zhao S, Ma L, Wang YB et al. Investigation and analysis on the incidence of "Yunnan unknown-cause sudden cardiac death" during 2002-2004. *Chin J Epidemiol*. 2007;28(3):233-6.
13. Lu BL, Shi GQ, Huang WL, Wang JF, Shen T, Yang L et al. Study on spatial-temporal distribution characteristics of Yunnan unexplained sudden death. *Chin J Dis Control Prev*. 2010;14(4):305-9.
14. Shi GQ, Huang WL, Zhang J, Zhao H, Shen T, Fontaine RE et al. Clusters of sudden unexplained death associated with the mushroom, *Trogia venenata*, in rural Yunnan Province, China. *PloS One*. 2012;7:e35894.
15. Shi GQ, Zhang J, Huang WL, Yang T, Ye SD, Sun XD et al. Retrospective study on 116 unexpected sudden cardiac deaths in Yunnan, China. *Chin J Epidemiol*. 2006;27(2):96-101.
16. Ren JM, Zhao YR, Huang WL, Zhang J, Shen T, Xie X et al. Study on clustering of Yunnan unexplained sudden death in household and village. *Chin J Prev Med*. 2007;Suppl 41:143S-5S.
17. Wei HL, Pei JR, Jiang CX, Zhou LW, Lan T, Liu M, et al. Analysis of glutathione peroxidase 1 gene polymorphism and Keshan disease in Heilongjiang Province, China. *Genet Mol Res*. 2011;10(4):2996-3001.
18. Li S, Xiao T, Zheng B. Medical geology of arsenic, selenium and thallium in China. *Sci Total Environ*. 2012;421-422:31-40.

19. Ge K, Yang G. The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in China. *Am J Clin Nutr.* 1993;Suppl 57:259S-63S.
20. Lu J, Holmgren A. Selenoproteins. *J Biol Chem* 2009;284(2):723-7.
21. Food and Agriculture Organization of The United Nations, Chapter 15. Selenium [en ligne], disponible sur : <http://www.fao.org/docrep/004/y2809e/y2809e01.htm>, (page consultée le 03 août 2013).
22. Peng T, Li Y, Yang Y, Niu C, Morgan-Capner P, Archard LC et al. Characterization of enterovirus isolates from patients with heart muscle disease in a selenium-deficient area of China. *J Clin Microbiol.* 2000;38(10):3538-43.
23. Ren LQ, Li XJ, Li GS, Zhao ZT, Sun B, Sun F. Coxsackievirus B3 infection and its mutation in Keshan disease. *World J of Gastroenterol.* 2004;10(22):3299-302.
24. Beck MA, Levander OA, Handy J. Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr.* 2003;133(5 Suppl 1):1463S-7S.
25. Munger RG, Booton EA. Bangungut in Manila: sudden and unexplained death in sleep of adult Filipinos. *Int J Epidemiol.* 1998;27(4):677-84.
26. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet* 2002;11(3):337-45.
27. Cheng J, Makielski JC, Yuan P, Shi N, Zhou F, Ye B et al. Sudden unexplained nocturnal death syndrome in Southern China: an epidemiological survey and SCN5A gene screening. *Am J forensic Med Pathol.* 2011;32(4):359-63.
28. Zhang J, Shi GQ, Huang WL, Bao JZ, Ye SD, Ren JM et al. Clinical features of unexpected sudden death clustered in 7 families in Yunnan Province. *Chin J Cardiol.* 2008;36(7):613-7.

29. Feng L, Ren JM, Zhang J, Yang YJ, Huang WL, Yang CF et al. Electrocardiogram analysis in high risk population of unexplained sudden death in Yunnan province. *Chin J Cardiol.* 2007;35(12):1155-8.
30. Wang HY, Zhao H, Song LF, Huang WL, Niu CL, Li ZX et al. Pathological study of unexpected sudden death clustered in family or village in Yunnan province: report of 29 cases of autopsy. *Chin Med J.* 2007;87(31):2209-14.
31. Wang HY, Huang WL, Yang CF, Song LF, Zhao H, Ren JM et al. Morphologic features of sudden cardiac death in Yunnan province, with emphasis on myocarditis. *Chin J Pathol* 2007;36(12):805-9.
32. Yang ZL, Li YC, Tang LP, Shi GQ, Zeng G. *Trogia venenata* (Agaricales), a novel poisonous species which has caused hundreds of deaths in southwestern China. *Mycological Progress.* 2012;11(4):937-45.
33. Shi GQ, He J, Shen T, Fontaine RE, Yang L, Zhou ZY et al. Hypoglycemia and death in mice following experimental exposure to an extract of *Trogia venenata* mushrooms. *PLoS One.* 2012;7:e38712.
34. Zhou ZY, Shi GQ, Fontaine RE, Wei K, Feng T, Wang F et al. Evidence for the Natural Toxins from the Mushroom *Trogia venenata* as a Cause of Sudden Unexpected Death in Yunnan Province, China. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2012;51(10):2368-70.
35. Midori Hiramatsu. A role for guanidino compounds in the brain. *Mol Cell Biochem.* 2003;244:57-62.
36. Saviuc P, Danel V. New syndromes in mushroom poisoning. *Toxical Re* 2006;25(3):199-209.
37. Bruneton J. Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'homme et les animaux, 3<sup>ème</sup> édition. Paris : Edition Lavoisier; 2005. p312-5.



38. Dundee SJS, Minott DA. Impact of seed size on residual hypoglycin levels in ackee. *Food Res Int.* 2012;47(2),306-9.
39. Donald G, Barceloux MD. Medical Toxicology of natural Substances: foods, fungi, medicinal herbs, plants, and venomous animals. Hoboken (NJ) : John Wiley & Sons; 2008. p34-8.
40. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin invest.* 2007;117(4): 868-70.
41. INRS, *Baryum* et composés – fiche toxicologique [en ligne], disponible sur : <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20125>, (page consultée le 03 août 2013).
42. Zhang Y, Li Y, Wu G, Feng B, Yoell S, Yu Z et al. Evidence against barium in the mushroom *Trogia venenata* as a cause of sudden unexpected deaths in Yunnan, China. *App environ microbial.* 2012;78(24):8834-5.

## **VIII. ANNEXES**

### **Etudes réalisées sur les "Yunnan sudden unexplained deaths"**

**Etude 1** : Retrospective research on USCD in Yunnan (résumé).

Etude rétrospective réalisée sur la période 1975-2004 par le Yunnan Institute of Endemic Diseases Control and Prevention, Dali.

**Etude 2** : Investigation and analysis on incidence of Yunnan USCD (résumé).

Etude réalisée sur la période 2002-2004 par le Yunnan Institute of Endemic Diseases Control and Prevention, Dali

**Etude 3** : Study on spatial-temporal distribution characteristics of Yunnan unexplained sudden death (résumé).

Etude réalisée sur la période 1975-2008 par le China Field Epidemiology Training Program (CFETP), Pékin.

**Etude 4** : Retrospective study on 116 unexpected sudden cardiac deaths in Yunnan, China (résumé).

Etude réalisée sur la période de 1984 à 2004 par le China Field Epidemiology Training Program (CFETP), Pékin.

**Etude 5** : Study on clustering of Yunnan unexplained sudden death in household and village (résumé).

Etude réalisée sur l'année 2005 par le Chinese Center for Disease Control and Prevention, Pékin.

**Etude 6** : Clinical features of unexpected SD clustered in 7 families in Yunnan (résumé).

Etude réalisée sur l'année 2005 par le Cardiovascular Institute, Peking Union Medical, College and Chinese Academy of Medical Sciences, Pékin.

**Etude 7** : Electrocardiogram analysis in high risk population of unexplained sudden death in Yunnan province (résumé).

Etude réalisée par le Cardiac Arrhythmia Center, Fuwai Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Pékin.

**Etude 8 :** Pathological study of unexpected sudden death clustered in family or village in Yunnan province: report of 29 cases of autopsy (résumé).

Etude réalisée sur la période 1991 à 2006 par le Department of Pathology, Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Pékin.

**Etude 9 :** Morphologic features of sudden cardiac death in Yunnan province, with emphasis on myocarditis (résumé).

Etude réalisée sur la période 1991 à 2006 par le Department of Pathology, Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Pékin.

***TROGLA VENENATA*,  
NOUVELLE ESPECE DE LA FLORE MYCOLOGIQUE,  
EST-IL RESPONSABLE DES MORTS SUBITES DU YUNNAN ?**

CONCLUSION

Depuis la fin des années 1970, dans la province du Yunnan, en Chine, plusieurs centaines de cas de mort subite ont été reliés au "Yunnan Sudden Death Syndrome". Grâce à l'acharnement et la volonté des scientifiques sur le terrain et en laboratoire, le travail de recherche entrepris pendant plusieurs années sur ce syndrome a été un succès.

L'un des principaux objectifs des experts du "China Field Epidemiology Training Program" était avant tout d'éviter la survenue de nouvelles victimes et surtout de nouveaux décès liés au "Yunnan Sudden Death Syndrome". Cette mission fut pleinement accomplie puisque en comparaison aux dizaines de décès annuels recensés les années antérieures, sur les années 2010 et 2011 seulement trois décès ont été signalés. Ce résultat provient directement des campagnes d'intervention effectuées auprès de la population, qui recommandaient de ne pas manger de champignons inconnus et notamment un nouveau champignon toxique décrit à cette occasion : *Troglia venenata*.

Les investigations réalisées et l'efficacité des campagnes d'intervention ciblées ont permis de démontrer le rôle de *Troglia venenata* dans cette affaire, en particulier son caractère toxique et sa capacité à pouvoir entraîner un décès.

Malheureusement bon nombre de points au sujet du "Yunnan Sudden Death Syndrome" restent encore inconnus. Au cours des recherches, plusieurs hypothèses ont été évoquées et explorées pour éclaircir ces zones d'ombre mais sans succès.

De futurs travaux de recherche permettront vraisemblablement d'élucider ces différentes zones d'ombre et d'établir un lien solide entre la (les) toxine(s), le mécanisme d'action et la présentation clinique du syndrome.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le 27/8/2013

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Christophe RIBUOT



Professeur Vincent DANIEL

A handwritten signature in black ink, appearing to read "V. Daniel", written over a horizontal line.



# Serment des Apothicaïres

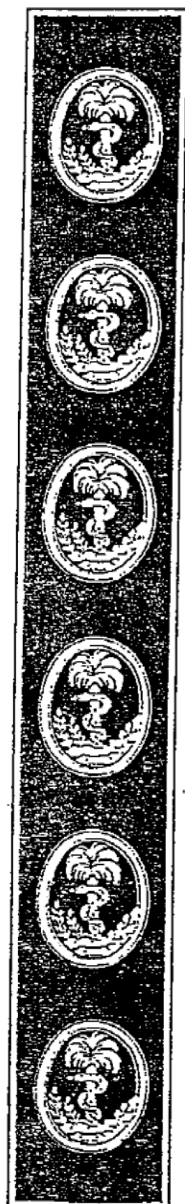
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



**TROGIA VENENATA,  
NOUVELLE ESPECE DE LA FLORE MYCOLOGIQUE,  
EST-IL RESPONSABLE DES MORTS SUBITES DU YUNNAN ?**

**RESUME**

Depuis la fin des années 1970, dans la province du Yunnan, en Chine, plusieurs centaines de cas de mort subite ont été reliés au "Yunnan Sudden Death Syndrome". Grâce à l'acharnement et la volonté des scientifiques sur le terrain et en laboratoire, le travail de recherche entrepris pendant plusieurs années sur ce syndrome a été un succès.

L'un des principaux objectifs des experts du "China Field Epidemiology Training Program" était avant tout d'éviter la survenue de nouvelles victimes et surtout de nouveaux décès liés au "Yunnan Sudden Death Syndrome". Cette mission fut pleinement accomplie puisque en comparaison aux dizaines de décès annuels recensés les années antérieures, sur les années 2010 et 2011 seulement trois décès ont été signalés. Ce résultat provient directement des campagnes d'intervention effectuées auprès de la population, qui recommandaient de ne pas manger de champignons inconnus et notamment un nouveau champignon toxique décrit à cette occasion : *Trogia venenata*.

Les investigations réalisées et l'efficacité des campagnes d'intervention ciblées ont permis de démontrer le rôle de *Trogia venenata* dans cette affaire, en particulier son caractère toxique et sa capacité à pouvoir entraîner un décès.

Malheureusement bon nombre de points au sujet du "Yunnan Sudden Death Syndrome" restent encore inconnus. Au cours des recherches, plusieurs hypothèses ont été évoquées et explorées pour éclaircir ces zones d'ombre mais sans succès.

De futurs travaux de recherche permettront vraisemblablement d'élucider ces différentes zones d'ombre et d'établir un lien solide entre la (les) toxine(s), le mécanisme d'action et la présentation clinique du syndrome.

**MOTS CLES**

*Trogia venenata*, Yunnan Sudden Death Syndrome, Yunnan sudden unexplained death, mort subite, Yunnan

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

Mlle MANENTI Céline  
Le Maillet 73220 AITON (France)